

Analiza Kliniczna

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

[REDACTED]
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 czerwca 2019 r.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	24
2.2 Ocena bezpieczeństwa	24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	24
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna.....	25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	27
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
5 Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badania z randomizacją	34
5.1 Opis metodyki włączonych badań	34
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	40
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji	40
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	43
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	46
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.4 Skuteczność kliniczna.....	54
5.4.1 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	58
5.4.2 Przeżycie całkowite (OS).....	62
5.4.3 Pozostałe punkty końcowe.....	63
5.4.4 Ocena jakości życia.....	65

5.5	Bezpieczeństwo	71
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	71
5.5.2	AEs występujące u $\geq 15\%$ pacjentów	72
5.5.3	AEs specjalnego zainteresowania.....	74
5.5.4	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	75
5.5.5	Zakończenie leczenia z innych powodów	76
5.5.6	AEs prowadzące do redukcji dawki	76
5.5.7	AEs prowadzące do przerwania dawkowania.....	77
5.5.8	Zgony.....	79
6	Apalutamid – badania bez randomizacji.....	81
6.1	Opis metodyki włączonych badań	81
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	82
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	82
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	83
6.2.3	Wiarygodność zewnętrzna	84
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	86
6.4	Skuteczność kliniczna.....	87
6.4.1	Definicje punktów końcowych	87
6.4.2	Odpowiedź PSA	87
6.4.3	Maksymalna odpowiedź PSA.....	88
6.4.4	Czas do progresji PSA (TTPP).....	88
6.4.5	Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	88
6.5	Bezpieczeństwo	89
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	91
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	93
9	Badania w toku.....	95
10	Wyniki	96
11	Dyskusja	103
12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	109
13	Wnioski końcowe	111
14	Załączniki.....	112
14.1	Apalutamid + ADT vs enzalutamid + ADT – porównanie pośrednie	112

14.1.1	Porównanie metodyki badań	113
14.1.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	113
14.1.2	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	125
14.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań.....	125
14.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	130
14.1.3	Porównanie procedur zastosowanych w badaniach	134
14.1.4	Skuteczność kliniczna	136
14.1.4.1	Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	138
14.1.4.1.1	Analiza główna.....	138
14.1.4.1.2	Analiza wrażliwości	139
14.1.4.1.3	Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), analiza w podgrupach	140
14.1.4.1.3.1	MFS w zależności od wyjściowej oceny sprawności w skali ECOG.....	141
14.1.4.1.3.2	MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA	142
14.1.4.1.3.3	MFS w zależności od czasu podwojenia PSA	144
14.1.4.1.3.4	MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kosztnych.....	146
14.1.4.1.3.5	MFS u chorych ≥ 75 rż.	148
14.1.4.2	Przeżycie całkowite (OS)	149
14.1.4.3	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej.....	151
14.1.4.4	Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA.....	152
14.1.4.5	Czas do progresji na podstawie stężenia PSA (TTPP)	154
14.1.4.6	Jakość życia	155
14.1.4.6.1	Kwestionariusz FACT-P.....	156
14.1.4.6.1.1	Analiza główna – dane z badania SPARTAN dla 29 cyklu.	156
14.1.4.6.1.2	Analiza wrażliwości – dane z badania SPARTAN dla 21 cyklu.....	160
14.1.4.6.1.3	Analiza wrażliwości - dane z badania SPARTAN dla 25 cyklu.	164
14.1.5	Bezpieczeństwo	168
14.1.5.1	AEs ogółem	168
14.1.5.2	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs.....	170
14.1.5.3	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	171
14.1.5.4	AEs prowadzące do zgonu	173
14.1.5.5	Zmęczenie	174

14.1.5.6	Nadciśnienie tętnicze	176
14.1.5.7	Biegunka	178
14.1.5.8	Nudności	180
14.1.5.9	Spadek masy ciała	182
14.1.5.10	Ból stawów.....	183
14.1.5.11	Upadki (<i>falls</i>)	185
14.1.5.12	Zawroty głowy.....	187
14.1.5.13	Zaburzenia umysłowe	189
14.1.5.14	Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	191
14.1.6	Porównanie pośrednie skorygowane doбором populacji (MAIC) – <i>Chowdhury 2018</i> ..	192
14.2	Dodatkowe wyniki dla analizy jakości życia w badaniu <i>SPARTAN</i>	198
14.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	201
14.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	201
14.3.2	Skala Jadad.....	202
14.3.3	Skala NICE	202
14.3.4	Skala AMSTAR 2	203
14.3.5	Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) ...	210
14.3.6	Kwestionariusz EQ-5D.....	210
14.3.7	QLQ-PR25.....	211
14.3.8	ECOG	211
14.3.9	Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)	212
14.3.10	Kryteria progresji PSA wg Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2)	212
14.3.11	Skala Gleasona	213
14.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	214
14.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	216
14.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	218
14.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	219
14.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	219
14.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	221

14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	222
Wkład autorów w opracowanie raportu	245
Spis Tabel	246
Spis Wykresów	250
Piśmiennictwo	253

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GnRH	Gonadoliberyna, "hormon uwalniający gonadotropinę" (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LDH	Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography, technika obrazowania</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, metodyki (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSA DT	Czas do podwojenia stężenia PSA (z ang. <i>PSA Doubling Time</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Obrazowanie rentgenowskie
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TTIC	Czas do rozpoczęcia chemioterapii (z ang. <i>Time To The Initiation Of Cytotoxic Chemotherapy</i>)
TTPP	Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny apalutamidu w docelowej populacji pacjentów.

Do analizy efektywności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego:
 - opornym na kastrację (nmCRPC) – trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml – w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprivacji androgenowej lub po kastracji chirurgicznej – kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l);
 - bez przerzutów odległych;
 - o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, zdefiniowanym jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy;
 - w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** apalutamid + ADT
 - **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** placebo + ADT; komparator dodatkowy – enzalutamid + ADT
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** OS, MFS, PFS, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych, czas do progresji objawowej, czas do progresji bólu, czas do progresji PSA, jakość życia, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** apalutamid – badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opubli-

kowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań; enzalutamid – pełnotekstowe badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Włączono 3 przeglądy systematyczne: *Crawford 2018*, *Loriot 2018* i *Wallis 2018*, na podstawie których potwierdzono trafność strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Autorzy włączonych przeglądów wnioskowali, że apalutamid charakteryzuje się istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez przerzutów oraz czasu do wystąpienia przerzutu, a także znamienym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. W przypadku oceny bezpieczeństwa apalutamidu wykazano,

że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nadciśnienie tętnicze, wysypka i złamania. Dodatkowo w próbie *Wallis 2018* przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, które nie wykazało istotnych różnic między apalutamidem, a enzalutamidem w ocenie MFS i czasu do progresji PSA, OS oraz ocenie bezpieczeństwa.

Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wysokiej jakości badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu (APA) podawanego doustnie w dawce 240 mg/d w porównaniu do placebo (w obu grupach chorzy kontynuowali także ADT), u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów (nmCRPC): *SPARTAN (Selective Prostate Androgen Receptor Targeting with ARN-509)*, NCT01946204. Próba została opisana w dwóch publikacjach – *Smith 2018* i *Saad 2018*. Ponadto dodatkowe dane odnaleziono również w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Feng 2019*, *Small 2018*, *Small 2019* i *Smith 2018a*. Łącznie randomizacji poddano 1207 osób – 806 chorych został przydzielonych do grupy APA + ADT, a 401 do grupy PBO + ADT. W głównych publikacjach i większości abstraktów zaprezentowano dane z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. i medianą okresu obserwacji 20,3 miesiąca. W doniesieniu konferencyjnym *Small 2019* przedstawiono z kolei informacje dla daty odcięcia danych 17 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 32 miesiące, a mediana czasu leczenia 25,7 miesiąca w grupie APA i 11,5 miesiąca w grupie PBO), a więc po dodatkowym roku obserwacji.

Skuteczność kliniczna

U pacjentów stosujących **APA + ADT** w porównaniu do **grupy kontrolnej** stwierdzono:

- istotne, o ponad 70% zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu i o 2 lata wydłużenie **przeżycia wolnego od przerzutów**: odpowiednio 40,5 vs 16,2 miesiąca: HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), $p < 0,001$; wynik ten pozostał znamienne również w analizie bez stratyfikacji, i był spójny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym różnych grupach wiekowych, a także u chorych z krótszym czasem do podwojenia stężenia PSA (≤ 6 mies.): HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,46) oraz u chorych z zajęciem miedniczych węzłów chłonnych (N1): HR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,25);
- dłuższe **przeżycie całkowite** (mediana nieosiągnięta versus 39 miesięcy), ale w momencie pierwszej analizy wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), $p = 0,07$;
- znamienne, o blisko 2 lata dłuższy **czas do wystąpienia przerzutów ogółem** (40,5 versus 16,6 miesiąca): HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,34), $p < 0,001$, a także czas do wystąpienia **przerzutów do węzłów chłonnych**: HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,27), $p < 0,0001$, oraz **przerzutów do kości**: HR = 0,31 (95% CI: 0,23; 0,41), $p < 0,0001$;
- istotne, o ponad 25 miesięcy (40,5 vs 14,7 miesiąca) wydłużenie **przeżycia wolnego od progresji choroby (w badaniach obrazowych)**: HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,36), $p < 0,0001$, podobnie jak **czasu do objawowej progresji choroby**: HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,63), $p < 0,0001$;
- znamienne wydłużenie **czasu do progresji PSA** (mediana nieosiągnięta versus 3,7 miesiąca): HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), $p < 0,0001$; istotne zwiększenie odsetka pacjentów z **odpowiedzią na leczenie na podstawie stężenia PSA** (89,7% vs 2,2%): RR = 40,09 (95% CI: 20,99; 76,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$, jak i **>90% spadkiem PSA** od wartości wyjściowej (66% vs 1%): RB = 66,05 (95% CI: 24,88; 175,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$;
- wydłużenie **czasu do rozpoczęcia chemioterapii**, z uwagi na to, że wartość p dla OS nie przekroczyła założonej granicy O'Brien-Fleminga, badacze odstąpili od analizy istotności statystycznej: HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66);
- **wtórne przeżycie wolnego od progresji choroby** (mediana nieosiągnięta versus 39,3 miesiąca): HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,63), $p < 0,0001$ (dla najnowszej daty odcięcia danych);
- brak znamienych różnic w 29. cyklu leczenia w większości ocenianych parametrów określających **jakość życia** – jedynie w ocenie EQ-5D-3L HUI, w ramach obliczeń wykonanych przez autorów niniejszego raportu, stwierdzono istotnie mniejsze pogorszenie tego parametru w grupie apalutamidu: MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), $p = 0,0232$ (dane odczytano z wykresu, co wiąże się z mniejszą dokładnością); podobny brak różnic między analizowanymi interwencjami odnotowano również w przypadku pacjentów, u których rozwinęły się przerzuty odległe, jak i cho-

rych ze stwierdzoną progresją objawów choroby.

Bezpieczeństwo

Ryzyko występowania jakichkolwiek, jak i 3-4 stopnia nasilenia **AEs ogółem** było istotnie większe podczas terapii apalutamidem w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 96,5% vs 93,2%, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), NNH = 31 (95% CI: 17; 193), p = 0,0213 i 45,1% vs 34,2%, RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), NNH = 10 (95% CI: 6; 20), p = 0,0005. Także **AEs prowadzące do zakończenia leczenia** w dłuższym okresie obserwacji występowały znamienne częściej podczas terapii apalutamidem, 12,7% vs 6,7%, RR = 1,87 (95% CI: 1,25; 2,81), NNH = 17 (95% CI: 11; 40), p = 0,0006. Istotnie rzadziej pacjenci z tej grupy **kończyli z kolei prowadzoną terapię z powodu progresji choroby i wycofania zgody**, odpowiednio 53% vs 73%, RR = 0,46 (95% CI: 0,40; 0,53), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 i 16% vs 15%, RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,95), NNT = 25 (95% CI: 13; 289), p = 0,0235 (dane dla dłuższego okresu obserwacji). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pod względem częstości występowania **AEs ciężkich, AEs związanych ze zgonem** oraz **zgonów** (ogółem, jak i z związanych z AEs).

Wśród **AEs występujących u co najmniej 15% pacjentów** najczęstszymi w grupie APA + ADT były zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypka. Uwzględniając jakikolwiek stopień nasilenia częściej w tej grupie niż w grupie kontrolnej występowały: zmęczenie (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,79], NNH = 11 [95% CI: 7; 25], p = 0,0010), biegunka (RR = 1,35 [95% CI: 1,03; 1,76], NNH = 20 [95% CI: 11; 136], p = 0,0311), spadek masy ciała (RR = 2,56 [95% CI: 1,70; 3,86], NNH = 11 [95% CI: 8; 16], p < 0,0001), ból stawów (RR = 2,11 [95% CI: 1,45; 3,09],

NNH = 12 [95% CI: 9; 21], p = 0,0001), upadki (RR = 1,72 [95% CI: 1,21; 2,44], NNH = 16 [95% CI: 10; 37], p = 0,0024) oraz wysypka (RR = 4,30 [95% CI: 2,81; 6,58], NNH = 6 [95% CI: 5; 7], p < 0,0001). W przypadku AEs w 3-4 stopniu nasilenia istotne różnice między grupami odnotowano tylko dla wysypki – RR = 20,82 (95% CI: 2,88; 150,70), NNH = 21 (95% CI: 16; 30), p = 0,00026.

W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania**, biorąc pod uwagę jakikolwiek stopień nasilenia, istotnie częściej podczas terapii apalutamidem w porównaniu do placebo występowały złamania i niedoczynność tarczycy, odpowiednio RR = 1,79 (95% CI: 1,18; 2,72), NNH = 20 (95% CI: 12; 54), p = 0,0021 i RR = 4,03 (95% CI: 1,95; 8,31), NNH = 17 (95% CI: 12; 27), p = 0,0002. Znamienne wyższe ryzyko stwierdzono również w przypadku złamań w 3-4 stopniu nasilenia, RR = 3,63 (95% CI: 1,09; 12,07), NNH = 51 (95% CI: 30; 175), p = 0,0351. Dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019* wskazują, że w dodatkowym rocznym okresie obserwacji nie odnotowano znaczących (*substantial*) zmian w częstości występowania takich zdarzeń.

Apalutamid – prospektywne badanie jednoramienne 2 fazy

Do raportu włączono prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne 2 fazy *ARN-509-001* (publikacja *Smith 2016*), prowadzone w wielu ośrodkach klinicznych na terenie USA. Do badania włączono 51 chorych na nmCRPC o wysokim ryzyku wystąpienia przerzutów, spośród nich z analizy skuteczności klinicznej wykluczono 4 chorych ze stwierdzonymi przerzutami na początku badania; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów. Dla daty odcięcia danych 31 grudnia 2014 roku

mediana okresu obserwacji wyniosła 28,0 miesięcy. W tym czasie 35% chorych (18 z 51) pozostawało w badaniu.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź PSA w 12 tygodniu uzyskało 89% chorych, w 24 tygodniu odpowiedź stwierdzono u 85% pacjentów, natomiast w 36 tygodniu odpowiedź raportowano u 47% chorych. Maksymalną odpowiedź PSA w jakimkolwiek punkcie badania uzyskało 94% chorych.

Mediana czasu do progresji PSA (TTPP) wyniosła 24,0 miesiące (95% CI: 16,3; nie osiągnięto górnego przedziału).

Mediana czasu przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) nie została osiągnięta (95% CI: 33,4; nie osiągnięto górnego przedziału).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano przynajmniej raz u wszystkich pacjentów. Najczęściej występującymi TEAEs były zmęczenie (61% chorych), biegunka (43%) i nudności (39%). Większość TEAEs miało nasilenie 1 lub 2 stopnia. TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, które stwierdzono u > 1 pacjenta były: zmęczenie (2 chorych, 4%), nadciśnienie tętnicze (2 chorych, 4%) i czerniak złośliwy (2 chorych, 4%). Najczęstszymi TEAEs związanymi ze stosowanym leczeniem były zmęczenie (45%), biegunka (29%) i nudności (25%). Żadne z ciężkich TEAEs nie uznano za związane z leczeniem. Nie odnotowano przypadków drgawek, amnezji (utruty pamięci) i zaburzeń wzroku.

Apalutamid + ADT vs enzalutamid + ADT – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących apalutamid z komparatorem dodatkowym – enzalutamidem, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym było placebo. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla wszystkich punktów końcowych, dla których przedstawiono wyniki w obu włączonych badaniach.

Do porównania pośredniego włączono jedno badanie RCT oceniające apalutamid (*SPARTAN*) oraz jedno badanie RCT oceniające enzalutamid (*PROSPER*). W obu próbach utrzymywano podwójne zaślepienie. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego, którym w obu badaniach były przeżycia wolne od przerzutów (MFS) oceniane centralnie przez niezależną zaślepioną komisję, wykonano również analizę wrażliwości z wykorzystaniem wyników MFS w podgrupach, a także zbliżonych definicji tego punktu końcowego. Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich punktów końcowych, dla których przedstawiono wyniki w obu włączonych badaniach. Porównanie pośrednie w ocenie jakości życia było możliwe tylko dla wyników kwestionariusza FACT-P, w analizie głównej użyto wyniki z końca okresu obserwacji, czyli 29 cyklu leczenia w badaniu *SPARTAN* oraz dane z badania *PROSPER* z 97 tyg. trwania badania. Dla oceny jakości życia wykonano także analizę wrażliwości w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników z 21 i 25 cyklu leczenia w badaniu *SPARTAN*, jako że okres obserwacji był wtedy bardziej zbliżony do 97-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *PROSPER*.

W ocenianym dodatkowo porównaniu pośrednim korygowanym doбором populacji (MAIC -

matching-adjusted indirect comparison analysis) Chowdhury 2018, opublikowanym jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, nie wykazano znamienych statystycznie różnic między obiema terapiami, ale autorzy podkreślali, że chorzy leczeni apalutamidem osiągają liczbowo lepsze wyniki kliniczne w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przy trendzie w poprawie jakości życia.

Skuteczność kliniczna

Przeżycia wolne od przerzutów (MFS). W porównaniu do placebo, apalutamid znamienne, o 72% zmniejszał ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu: HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), podobne wyniki zaobserwowano w przypadku enzalutamidu: HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35). Mediany MFS dla APA + ADT vs PBO + ADT i dla ENZ + ADT vs PBO + ADT wynosiły odpowiednio 40,5 mies. vs 16,2 mies. i 36,6 mies. vs 14,7 mies. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy apalutamidem i enzalutamidem w wydłużaniu czasu do wystąpienia przerzutów lub zgonu: HR = 0,96 (95% CI: 0,72; 1,27). Wyniki potwierdzono w analizie wrażliwości, a także w poszczególnych podgrupach chorych.

Przeżycie całkowite (OS). W pierwszej analizie przeżycie całkowite było dłuższe w grupie apalutamidu, jak i enzalutamidu, w porównaniu do placebo, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04) i HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,09). Pomimo liczbowo lepszych wyników po stronie apalutamidu, w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami: HR = 0,88 (95% CI: 0,53; 1,45).

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Zarówno apalutamid, jak i enzalutamid znamienne statystycznie wydłużały czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej w porównaniu do placebo, odpowiednio HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66) i HR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,51). Porównanie pośrednie nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy apalutamidem i enzalutamidem dla tego punktu końcowego: HR = 1,16 (95% CI: 0,70; 1,93).

Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA. Zarówno apalutamid, jak i enzalutamid znamienne, odpowiednio blisko 40-krotnie i ponad 32-krotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (wg kryteriów PCWG2) w porównaniu do placebo. W przypadku porównania pośredniego odnotowano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie APA w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: RB = 1,23 (95% CI: 0,51; 2,94). W porównaniu do placebo, apalutamid i enzalutamid znamienne zwiększały także prawdopodobieństwo redukcji stężenia PSA o $\geq 90\%$, ale różnice między nimi nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,50 (0,09; 2,74).

Czas do progresji PSA (TTPP). Apalutamid istotnie statystycznie wydłużał czas do progresji PSA w porównaniu do placebo: HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), mediana nie osiągnięta vs 3,7 miesiąca. Podobną skuteczność obserwowano w przypadku enzalutamidu: HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), 37,2 vs 3,9 miesiąca. Nie wykazało istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w porównaniu pośrednim: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,26).

Jakość życia. Porównanie pośrednie było możliwe dla oceny wg kwestionariusza FACT-P

(z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) na końcu okresu obserwacji. Dodatkowo w SPARTAN możliwe było również uzyskanie wyników oceny wg kwestionariusza FACT-P dla 21 cyklu terapii, czyli dla 84 tyg., oraz dla 25 cyklu terapii, czyli dla 100 tygodnia, i te dane użyto w analizie wrażliwości, ze względu na bardziej zbliżony czas obserwacji do zaprezentowanego w abstrakcie dla badania PROSPER (97 tygodni).

Zarówno w ocenie apalutamidu, jak i enzalutamidu wobec placebo nie zaobserwowano znamienych różnic w ocenie średniej zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-P. Porównanie pośrednie apalutamidu z enzalutamidem nie wykazało różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami zarówno dla punktacji całkowitej wg FACT-P: MD = 0,26 (95% CI: -4,99; 5,51), jak i dla poszczególnych podskal. Spójne wyniki uzyskano także przeprowadzając analizę wrażliwości dla różnych okresów obserwacji z badania PROSPER.

Bezpieczeństwo

Apalutamid zwiększał istotnie statystycznie ryzyko następujących AEs w porównaniu do placebo: AEs ogółem (zarówno wszystkich stopni, jak i ≥ 3 stopnia), AEs prowadzących do przerwania leczenia, zmęczenia (wszystkich stopni), nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni), biegunki (wszystkich stopni), spadku masy ciała (wszystkich stopni), bólu stawów (wszystkich stopni), upadków (wszystkich stopni). Enzalutamid natomiast zwiększał istotnie statystycznie ryzyko następujących AEs w porównaniu do placebo: AEs ogółem (zarówno wszystkich stopni, jak i ≥ 3 stopnia), ciężkich (*serious*) AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, zmęczenia (wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia), nadci-

śnienia tętniczego (wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia), spadku masy ciała (wszystkich stopni), upadków (wszystkich stopni), zawrotów głowy (wszystkich stopni), zaburzeń umysłowych (wszystkich stopni).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic w częstości występowania większości punktów końcowych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami. Stwierdzono natomiast w przypadku apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu istotnie statystycznie niższe ryzyko AEs ogółem: RR = 0,92 (95% CI: 0,87; 0,98), NNT: 17 (95% CI: 9; 102); zmęczenia wszystkich stopni nasilenia: RR = 0,61 (95% CI: 0,44; 0,84), NNT: 11 (95% CI: 7; 36); oraz nadciśnienia tętniczego wszystkich stopni nasilenia: RR = 0,54 (95% CI: 0,33; 0,88), NNT = 55 (95% CI: 14; 26). Nie odnotowano znamienych różnic w przypadku oceny tych zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia. Jedynie w przypadku bólu stawów (wszystkich stopni) stwierdzono, że stosowanie apalutamidu zwiększa ryzyko tego AE: RR = 1,730 (1,003; 2,990), NNH = 15 (95% CI: 9; 45).

Wnioski

Standardem postępowania w leczeniu raka gruczołu krokowego jest stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT), jednak u większości chorych z czasem dochodzi do rozwoju oporności na kastrację. Krótki czas do podwojenia stężenia PSA stanowi o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, których wystąpienie znacząco pogarsza jakość życia pacjentów i prowadzi ostatecznie do zgonu. Apalutamid (Erleada) jest podawanym doustnie, nowej generacji selektywnym inhibitorem receptora androgenowego, wskazanym u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu

krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. We wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że dodanie apalutamidu do ADT prowadzi do znamienego wydłużenia przeżycia wolnego od przerzutów (MFS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do wystąpienia przerzutów ogółem, przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów do kości, czasu do objawowej progresji choroby, do progresji PSA, do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, nie pogarszając jakości życia w porównaniu do zastosowania placebo. Pomimo wydłużania także liczbowo przeżycia całkowitego, w momencie pierwszej analizy wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Apalutamid charakteryzował akceptowalny profil bezpieczeństwa, a jak wspomniano, zwiększone ryzyka niektórych AEs nie wpłynęły ono w istotny sposób na pogorszenie jakości życia pacjentów. Porównanie pośrednie z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, wskazuje w przypadku apalutamidu na liczbowo lepsze wyniki skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przy trendzie w poprawie jakości życia (wyniki nieznamiennie statystycznie), a ocena bezpieczeństwa na możliwość lepszej tolerancji leczenia apalutamidem.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K, M.R) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

Erleada (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, a także dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 27.06.2019 r.):

- *European Association of Urology Congress*: 2019, 2018, 2017;
- *American Urological Association Annual Meeting*: 2019, 2018, 2017;
- *American Association for Cancer Research Annual Meeting*: 2019, 2018, 2017;
- *Canadian Urological Association Meeting*: 2019, 2018;
- *Asia-Pacific Prostate Cancer Conference*: 2019, 2018, 2017, 2016;
- *Medical Oncology Group of Australia Incorporated Annual Scientific Meeting, New Directions in Personalised Cancer Therapy*: 2018;
- *Genitourinary Cancers Symposium*: 2019, 2018;
- *Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium*: 2018;
- *ISPOR Europe*: 2018.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skutecz-

ności i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała także identyfikację badań z randomizacją dla dodatkowego komparatora – enzalutamidu, celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego (jego wyniki przedstawiono w załączniku). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	Apalutamide[all]
2	enzalutamide[all]
3	randomized controlled trial[pt]
4	random allocation[mh]
5	random*[tiab]
6	controlled[tiab]
7	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(#2 AND #7)
9	(#1 OR #8)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim
2	enzalutamide AND [embase]/lim
3	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
4	randomization:de AND [embase]/lim
5	random*:ab,ti AND [embase]/lim
6	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#2 AND #7
9	#1 OR #8

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	apalutamide
2	enzalutamide
3	#1 OR #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 czerwca 2019 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2019*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Dorośli mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opornym na kastrację (nmCRPC) – trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml – w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprywacji androgenowej lub po kastracji chirurgicznej – kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l)* - bez przerzutów odległych - o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, zdefiniowanym jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy - w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO. 	<p>Obecność przerzutów odległych Brak oporności na kastrację</p>
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Apalutamid w dawce 240 mg/d + ADT	Inne terapie lub niewłaściwe dawkowanie
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Placebo + ADT Komparator dodatkowy – enzalutamid w dawce 160 mg/d + ADT	Inne terapie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	OS, MFS, PFS, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych, czas do progresji objawowej, czas do progresji bólu,	Farmakokinetyka/farmakodynamika Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	czas do progresji PSA, jakość życia, bezpieczeństwo	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<p>Apalutamid: badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań</p> <p>Enzalutamid: pełnotekstowe badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator, a także streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań</p>	Opisy pojedynczych przypadków

* - dopuszczano modyfikacje tej definicji pod warunkiem potwierdzenia wzrostu stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., z ostatnią bezwzględną wartością stężenia PSA wynoszącą $> 2 \mu\text{g/l}$

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu w docelowej populacji chorych pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., M.Ś.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., M.Ś.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jed-

nolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu w leczeniu nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 459 rekordów, stanowiących opracowania wtórne. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono metaanalizę danych z włączonych badań lub opracowań bez metaanalizy, ale ukierunkowanych na ocenę antyandrogenów, do których należy apalutamid. Odnaleziono 16 opracowań potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia, które następnie analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do opisu włączono 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Crawford 2018*, *Loriot 2018* i *Wallis 2018*.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Crawford 2018</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Loriot 2018</i>	+	–	–	+	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Wallis 2018</i>	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że apalutamid w zakresie skuteczności charakteryzuje się przede wszystkim istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez przerzutów, a także znamienym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. Z kolei analiza bezpieczeństwa stosowania apalutamidu wykazała, że podczas stosowania apalutamidu najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nadciśnienie tętnicze, wysypka i złamania. Ponadto w przeglądzie *Wallis 2018* przeprowadzono porównanie pośrednie apalutamidu i enzalutamidu (odpowiednio na podstawie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*), w którym nie stwierdzono istotnych różnic między apalutamidem, a enzalutamidem w ocenie MFS i czasu do progresji PSA, analizie OS oraz ocenie bezpieczeństwa.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności apalutamidu w leczeniu nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowa- nia	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy bez metaanalizy				
<p>Crawford 2018 przegląd antyandrogenów stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Janssen Scientific Affairs, LLC</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i>.</p> <p>Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń językowych i czasowych.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: antyandrogeny</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: rak gruczołu krokowego</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT, badania obserwacyjne, badania retrospektywne</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny APA: <i>SPARTAN (Smith 2018)</i>, badanie II fazy <i>ARN-509-001 (Smith 2016)</i></p> <p>Dodatkowo włączono badania I fazy <i>Rathkopf 2013, Rathkopf 2017</i>, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na nieprawidłową populację (mCPRC)</p>	<p><u>Skuteczność</u>, APA vs PBO:</p> <p>• MFS, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,28, (95% CI: 0,23; 0,35), p < 0,0001</p>	<p>Autorzy podkreślają rolę badań klinicznych w rozwoju nowych leków z tej grupy może skutkować dalszym wydłużaniem ogólnego przeżycia pacjentów i poprawą ich jakości życia</p>
<p>Loriot 2018 przegląd interwencji stosowanych w leczeniu nmCRPC</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Janssen</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i>.</p> <p>Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz abstrakty doniesień konferencyjnych.</p> <p>Ograniczenia językowe: wyłącznie publikacje w języku angielskim.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie miejscowe, preparaty zapobiegające powstawaniu powikłań kosztnych, leczenie hormonalne, leki celowane, szczepionki</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: nmCRPC</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny APA: <i>SPARTAN (Smith 2018)</i></p>	<p><u>Skuteczność</u>, APA vs PBO:</p> <p>• MFS, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,28, (95% CI: 0,23; 0,35), p < 0,001</p> <p>• PSAdt, mediana [mies.]: 4,4 vs 4,5</p> <p>• czas do przerzutu, mediana [mies.]: bd., HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,34), p < 0,001</p> <p>• PFS, mediana [mies.]: 40,5 vs 14,7, HR = 0,29, (95% CI: 0,24; 0,36), p < 0,001</p> <p>• OS, mediana [mies.]: NO vs 39, HR = 0,70, p < 0,001[^]</p> <p>• czas do progresji objawów, mediana [mies.]: bd., HR = 0,45, (95% CI: 0,32; 0,63), p < 0,001</p> <p>• czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego, mediana [mies.]: bd., HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66)</p>	<p>Możliwość zastosowania leczenia opóźniającego rozwój przerzutów odległych pozostało niezaspokojoną potrzebą kliniczną (<i>unmet medical need</i>) aż do momentu opublikowania wyników badań klinicznych oceniających apalutamid.</p> <p>Stosowanie apalutamidu zmniejszyło ryzyko rozwoju objawów i powikłań związanych z rozwojem przerzutów.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowa- nia	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • PFS2, mediana [mies.]: bd., HR = 0,49, p < 0,0001 • jakość życia: brak znamiennego wpływu 	
			<p><u>Bezpieczeństwo</u>, APA vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs ≥3 stopnia: 45% vs 34% • SAEs: 24,8% vs 23,1% • najczęstsze AEs: nadci- śnienie tętnicze 14,3% vs 11,8%, wysypka 5,2% vs 0,3%, złamania 2,7% vs 0,8%, zgon związany z AE: 1,2% vs 0,3% • przerwanie leczenia z powodu AEs: 10,6% vs 7% 	
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i> (data wyszukiwa- nia: 9 luty 2018 r.). • Dodatkowo przeglądano doniesienia z konferencji istotnych towarzystw naukowych. • Ograniczenia językowe: nie podano czy zastoso- wano takie ograniczenie. 		<p><u>Skuteczność</u>, APA vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFS, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,28, p < 0,0001 • Czas do progresji PSA, mediana [mies.]: NO vs 3,7, HR = 0,06, p < 0,0001 • PFS, mediana [mies.]: 40,5 vs 14,7, HR = 0,29, p < 0,0001 • OS, mediana [mies.]: NO vs 39, HR = 0,70, p = 0,07 • czas do progresji objawów, mediana [mies.]: bd., HR = 0,45, p < 0,0001 • PFS2, mediana [mies.]: NO vs 39, HR = 0,49, p < 0,0001 	
<p>Wallis 2018</p> <p>przegląd systematyczny mający na celu prze- prowadzenie porówna- nia pośredniego (meto- dą Buchera) nowych antyandrogenów w leczeniu nmCRPC</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy zgłosili poten- cjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: autorzy wykazali brak finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: antyandrogeny • <u>Oceniana populacja</u>: nmCRPC • <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT 3 fazy (wykluczano badania obserwacyjne, komentarze, artykuły redakcyjne oraz przeglą- dowe, a także takie, któ- re nie były recenzowane [<i>not subject to peer review</i>]); w celu ułatwienia wykonania porównania badania musiały obejmować grupę kontrolną w po- staci PBO i ADT • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: kry- tycznie niska wiarygod- ność 	<p>Badania włączone do oceny APA: <i>SPARTAN</i> (<i>Smith 2018</i>)</p> <p>Badania włączone do oceny ENZ: <i>PROSPER</i> (<i>Hussain 2018a</i>)^^</p>	<p>Autorzy przeglądu zaznaczyli, że na podstawie przepro- wadzonych obliczeń nie stwierdzili istot- nych różnic między APA a ENZ w ocenie MFS, czasu do pro- gresji PSA, a także OS i analizowanych AEs. Ponieważ obie opcje terapeutyczne wpływają na opóź- nienie rozwoju prze- rzutów, wskazano, że ich wybór będzie prawdopodobnie zależny od decyzji lekarza, ich zasięgu farmaceutycznego czy też ekonomicz- nych względów zdrowotnych.</p>	<p><u>Skuteczność</u>, porównanie</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowa- nia	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><i>pośrednie (ENZ vs APA):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MFS: HR = 1,04 (95% CI: 0,78; 1,37), NS • Czas do progresji PSA: HR = 1,17 (95% CI: 0,84; 1,63), NS • OS: HR = 1,14 (95% CI: 0,69; 1,90), NS <p><i>Bezpieczeństwo, porównanie pośrednie (ENZ vs APA):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek AES: OR = 0,96 (95% CI: 0,53; 1,73), NS • AEs 3.-4. stopnia: OR = 0,83 (95% CI: 0,60; 1,15), NS • przerwanie leczenia z powodu AEs: OR = 1,03 (95% CI: 0,55; 1,93), NS • AEs prowadzące do zgonu: OR = 1,09 (95% CI: 0,10; 11,81), NS 	
*	obliczono na podstawie dostępnych danych;			
^	wartość p podana w przeglądzie sugeruje istotny efekt, jednak w publikacjach pierwotnych do badania SPARTAN nie wykazano istotności tego efektu, co sugeruje błąd w tabeli przeglądu systematycznego (opis w tekście nie wskazuje na istotne przeżycie całkowite);			
^^	ponieważ w niniejszym raporcie wyniki dla badania PROSPER przedstawiono jedynie w ramach wykonanego porównaniu pośredniego w załączniku w opisie opracowania Wallis 2018 zamieszczono jedynie wyniki badania SPARTAN i porównania pośredniego; autorzy przeglądu przedstawili dane z badania PROSPER na podstawie doniesienia konferencyjnego;			
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>);			
APA	apalutamid;			
ENZ	enzalutamid;			
NO	nie osiągnięto;			
NS	nieistotne;			
MFS	przeżycie bez przerzutów (z ang. <i>metastase-free survival</i>);			
PSAdt	czas podwojenia stężenia PSA (z ang. <i>PSA doubling time</i>);			
PFS	przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>progression-free survival</i>);			
PFS2	wtórne przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>secondary progression-free survival</i>);			
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>);			
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>);			
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>);			
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>serious adverse event</i>).			

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26 czerwca 2019 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1769 trafień: 250 w Pubmed, 987 w Embase i 532 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 407 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1362 pozycje, spośród których 1333 wykluczono na tym etapie – 25 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 520 było doniesieniami konferencyjnymi, a 459 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 238 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 26 oceniało niewłaściwą interwencję, a 64 nieprawidłową populację. W 1 publikacji uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 9 publikacji, spośród których 4 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 1 była opracowaniem wtórnym, w 1 komparator stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w dwóch ostatnich była oceniana nieodpowiednia populacja oraz nieodpowiedni punkt końcowy. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

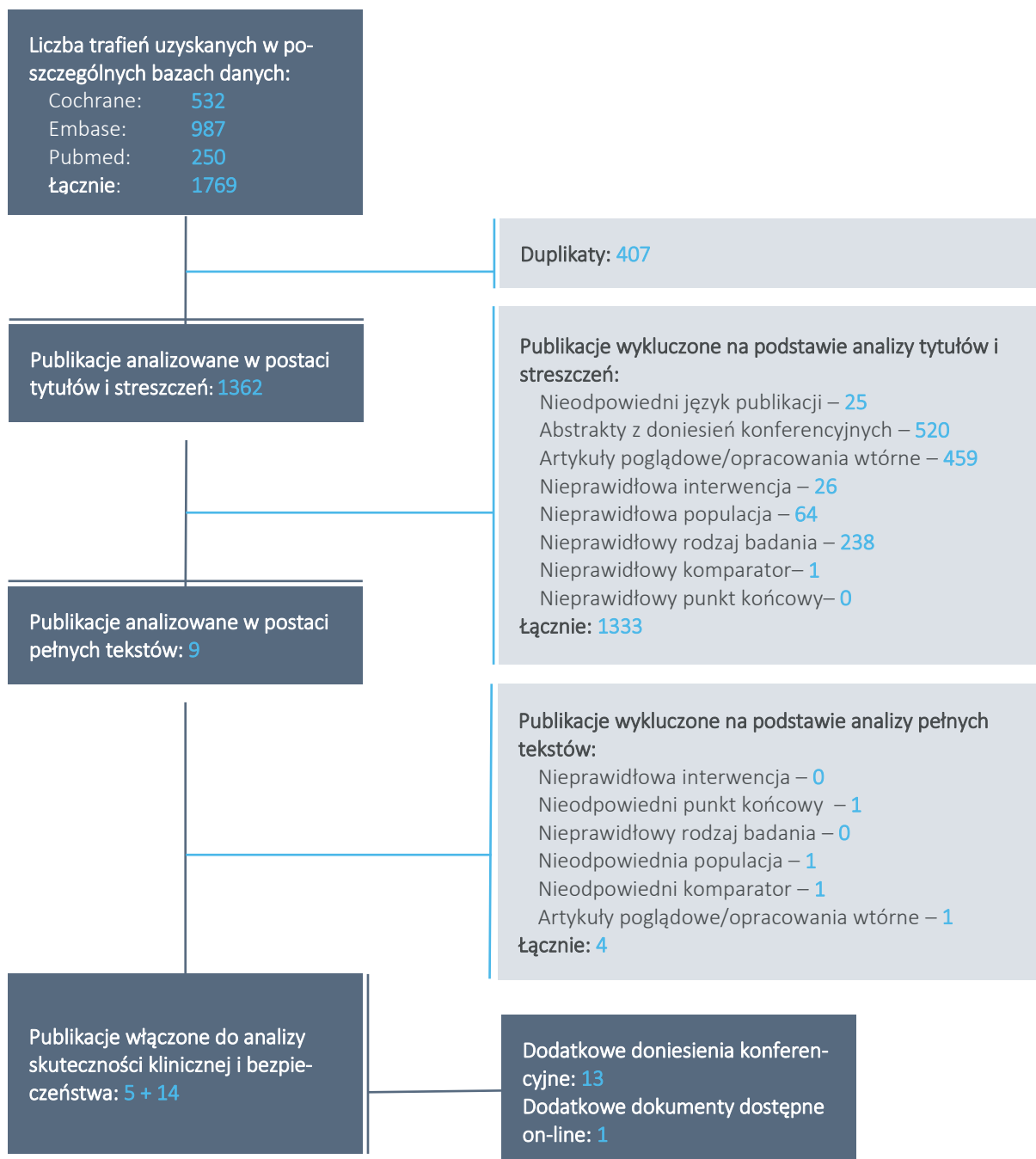
Do raportu włączono 4 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 2 publikacje (*Saad 2018, Smith 2018*) opisywały badanie z randomizacją *SPARTAN*, porównujące apalutamid z placebo,
- 1 publikacja (*Smith 2016*) opisujące jednoramienne badanie oceniające apalutamid,
- 2 publikacje (*Hussain 2018, Tombal 2019*) opisujące badanie *PROSPER* – próbę RCT porównującą enzalutamid z placebo wśród chorych z nieprzerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty – badania te wykorzystano w dodatkowo wykonanym porównaniu pośredni, którego wyniki przedstawiono w załączniku.

Dodatkowo w ramach przeszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono łącznie 13 abstraktów, prezentujących nowe lub uaktualnione dane dla włączonych badań. Siedem doniesień dotyczyło badania *SPARTAN*: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019* i *Smith 2018a, Saad 2019, Hadaschik 2019* oraz *Graff 2019*, natomiast 6 dotyczyło badania *PROSPER*: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Stockler 2018, Attard 2018, Tombal 2018*. Oprócz wspomnianych doniesień, odnaleziono również abstrakt i plakat doniesienia konferencyjnego *Chowdhury 2018*, w którym przedstawiono porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC) badań *SPARTAN* oraz *PROSPER* – zostało ono przedstawione w osobnym rozdziale w załączniku.

Proces wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej. Stopień zgodności między analitykami był duży (współczynnik kappa 0,95).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 26 czerwca 2019 roku.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

5 Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją III fazy z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo apalutamidu (APA) podawanego doustnie w dawce 240 mg/d w porównaniu do placebo (w obu grupach chorzy kontynuowali dotychczas stosowaną terapię deprywacji androgenów – ADT, z ang. *Androgen Deprivation Therapy*) u chorych na opornego na kastrację gruczolakoraka gruczołu krokowego, bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów (nmCRPC): *SPARTAN (Selective Prostate Androgen Receptor Targeting with ARN-509, NCT01946204*, opisane w publikacjach *Smith 2018* [publikacja główna] oraz *Saad 2018* [publikacja przedstawiająca ocenę jakości życia]). Dodatkowe dane odnaleziono również w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019* i *Smith 2018a*. W głównych publikacjach i większości abstraktów zaprezentowano dane z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. i medianą okresu obserwacji 20,3 miesiąca. W doniesieniu konferencyjnych *Small 2019* przedstawiono z kolei informacje dla daty odcięcia danych 17 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 32 miesiące, a mediana czasu leczenia 25,7 miesiąca w grupie APA i 11,5 miesiąca w grupie PBO), a więc po dodatkowym roku obserwacji. Dodatkowo korzystano z protokołu badania stanowiącego załącznik do publikacji głównej i uwzględniającego najnowsze zmiany z dnia 15 marca 2017 r., (jeśli zmiany te były istotne względem protokołu wyjściowego zaznaczono to w opisie).

Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów (MFS, z ang. *Metastasis-Free Survival*), które zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wykrycia przerzutów odległych w obrazowaniu (w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej.

Badanie *SPARTAN* było wieloośrodkową (332 ośrodki) próbą, którą przeprowadzono na terenie 26 krajów w Ameryce Północnej, Europy (w tym w 9 ośrodkach z Polski) oraz z rejonu Azji i Pacyfiku. Sponsorem badania była firma *Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals*.

Szczegółowe informacje na temat metodyki opisywanego badania zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
SPARTAN (Smith 2018 i Saad 2018); NCT01946204	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	Data odcięcia: analiza główna 19 maja 2017 r. – mediana okresu obserwacji 20,3 miesiący Dodatkowa ocena (doniesienie Small 2019): 17 maja 2018 r. – mediana okresu obserwacji 32 miesiące Rekrutacja do badania: 14 października 2013 r. – 15 grudnia 2016 r.	tak [^]	806 vs 401	analiza skuteczności: ITT* analiza jakości życia: mITT** analiza bezpieczeństwa^^	332 ośrodki w 26 państwach Ameryki Północnej, Europy i regionu Azji i Pacyfiku (w tym w Polsce)	Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals

[^] oszacowano, że do próby należy włączyć 1200 pacjentów (372 zdarzenia dla pierwszorzędowego punktu końcowego), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia HR na poziomie 0,7 dla przerzutu lub zgonu w grupie APA + ADT vs PBO + ADT z poziomem istotności 0,05 w teście dwustronnym;

^{^^} chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia;

* wszyscy pacjenci poddani randomizacji;

** pacjenci z populacji ITT, którzy mieli wyjściowe wartości oraz co najmniej jeden pomiar za pomocą kwestionariusza FACT-P lub EQ-5D-3L po rozpoczęciu badania.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów w analizowanym badaniu, wskazując liczbę uczestników na poszczególnych etapach badania SPARTAN. Ogółem do oceny skuteczności włączono całą populację poddaną randomizacji, natomiast w ocenie bezpieczeństwa nie uwzględniono 6 pacjentów (po 3 w każdej z grup), którzy nie otrzymali żadnej dawki analizowanego leczenia. Tylko dwóch pacjentów (0,2%; po jednym w każdej z wyróżnionych grup) utracono w czasie trwania próby z obserwacji.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Etap badania	APA + ADT	PBO + ADT
Skryning		2132
		925
		517
Randomizacja	806	401

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Etap badania	APA + ADT	PBO + ADT
Ocena skuteczności	806 (100%)	401 (100%)
Ocena bezpieczeństwa	803 (99,6%*)	398 (99,6%*)
Chorzy, którzy nie otrzymali żadnej dawki leczenia	3 (0,4%*)	3 (0,7%*)
Chorzy utraceni z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	1 (0,1%*)	1 (0,2%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Protokół próby *SPARTAN* przewidywał możliwość odśledzenia badania i umożliwienia przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie apalutamidem (*cross-over*) po potwierdzeniu efektywności klinicznej apalutamidu – wymagano, by chorzy podlegający *cross-over* wykazywali prawidłową czynność narządów i brak przerzutów odległych oraz nie stosowali wcześniej terapii ogólnoustrojowej z powodu nmCRPC, z wyjątkiem leczenia wykorzystywanego w badaniu, a w przypadku chorych, którzy zakończyli leczenie na więcej niż 28 kolejnych dni od odśledzenia badania, wymagano dodatkowej oceny medycznej celem zakwalifikowania do przejścia na leczenie APA + ADT. Decyzja o odśledzeniu badania została wydana w lipcu 2017 r. przez niezależną komisję monitorującą wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwo apalutamidu, która uznała, że zebrane dane są wystarczające do udowodnienia korzyści klinicznej analizowanego leku. Pacjenci uprzednio randomizowani do grupy apalutamidu kontynuowali leczenie zgodnie z aktualnym protokołem w schemacie otwartym (*open-label*).

Dlatego dodatkowo przedstawiono informacje z doniesienia konferencyjnego *Small 2019* oraz towarzyszącego posteru o przyczynach zakończenia leczenia analizowanego w próbie *SPARTAN* – dane uwzględniały dłuższy okres obserwacji (z datą odcięcia danych 17 maja 2018 r.) oraz 75 pacjentów, którzy przeszli z grupy PBO + ADT na leczenie APA + ADT (*cross-over* był w badaniu możliwy po potwierdzeniu efektywności klinicznej apalutamidu i zniesieniu zaślepienia; mediana leczenia w tej grupie PBO → APA wyniosła 6,7 miesiąca). Najczęstszym powodem przerwania terapii w próbie *SPARTAN* była progresja choroby i AEs. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 9. Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia w badaniu *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA.

Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia	APA + ADT	PBO + ADT	PBO → APA
Ogółem	41/803 (51%)	323/398 (81%)*	6/75 (8,0%)
Progresja choroby	219 (53%)	237 (73%)*	1 (17%)
AEs	102 (25%)	27 (8,4%)*	3 (50%)
Wycofanie zgody przez pacjenta	66 (16%)	49 (15%)*	1 (17%)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia	APA + ADT	PBO + ADT	PBO → APA
Inne	15 (3,6%)	4 (1,2%)	0 (0%)
Złamanie protokołu	3 (0,7)	3 (0,9%)	0 (0%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	0 (0%)	2 (0,6%)	0 (0%)
Brak stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>noncompliance</i>)	7 (1,7%)	0 (0%)	1 (17%)

* istotne statystycznie różnice między grupami (APA + ADT vs PBO + ADT), obliczone przez autorów niniejszego raportu (na populację ITT, odpowiednio N = 806 i N = 401): zakończenie leczenia ogółem – RR = 0,63 (95% CI: 0,58; 0,69), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, progresja choroby – RR = 0,46 (95% CI: 0,40; 0,53), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, AEs – RR = 1,88 (95% CI: 1,25; 2,82), NNH = 17 (95% CI: 11; 40), p = 0,0024 oraz wycofanie zgody przez pacjenta – RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,95), NNT = 25 (95% CI: 13; 325), p = 0,0248.

Badanie *SPARTAN* charakteryzowało się bardzo dobrą oceną jakości w skali Jadad, uzyskując maksymalną ocenę (5 punktów). Dodatkowo, próbę oceniono również przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, które koncentruje się na ocenie możliwych błędów systematycznych badania. Wyniki tej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT.

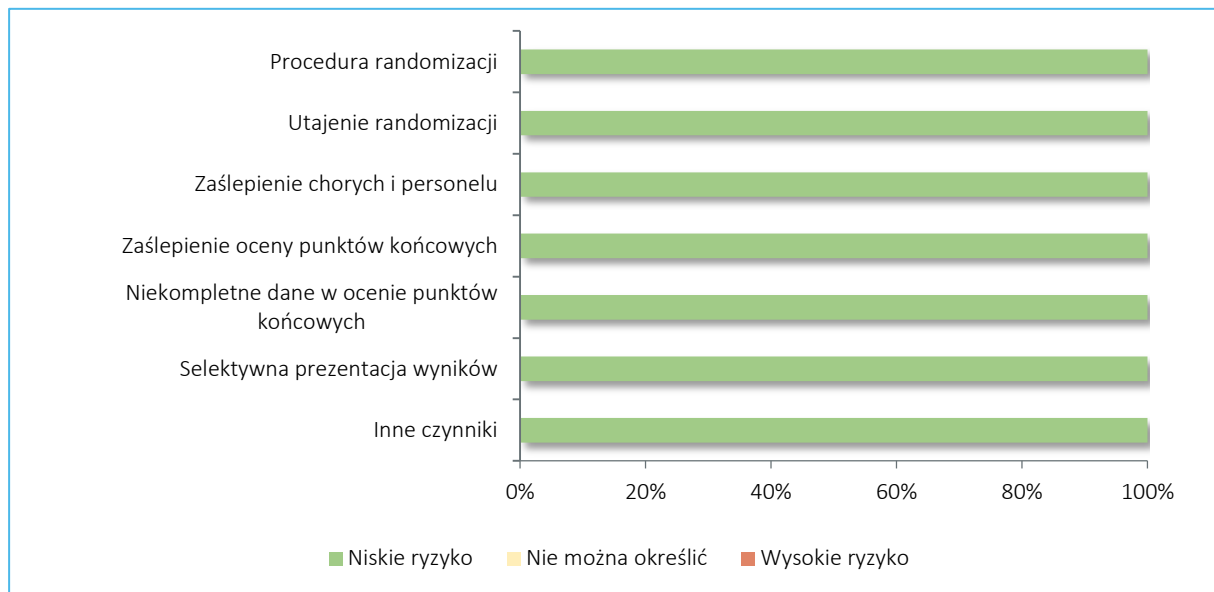
Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja 2:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o czynniki stratyfikacji: wyjściowa mediana czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kosztnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (N0 vs N1)
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja 2:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o czynniki stratyfikacji; kody randomizacyjne oraz dane przechowywano w sposób umożliwiający dostęp wyłącznie niezależnej komisji i były upubliczniane jedynie po zakończeniu badania i zamknięciu bazy danych
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	W badaniu stosowano zaślepienie badaczy, personelu, personelu zatrudnionego przez sponsora oraz pacjentów; pacjenci, personel badawczy oraz przedstawiciele sponsora nie znali stężeń PSA chorych aż do momentu zniesienia zaślepienia w lipcu 2017 r.; PBO dopasowane do APA
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Dane dotyczące pacjentów były zbierane na poziomie lokalnym przez badaczy, następnie były konwertowane do formy elektronicznej opisów przypadków zgodnie z szablonem przygotowanym przez sponsora; z kolei informacje na temat bezpieczeństwa oraz pierwotnej analizy skuteczności do momentu zniesienia zaślepienia były analizowane przez niezależną komisję zatrudnioną przez sponsora badania; w przypadku oceny nowotworu badania obrazowe wykonywano co 16 tygodni począwszy od 1 dnia 1 cyklu, za każdym razem, kiedy podejrzewano progresję choroby oraz na końcu leczenia – obejmowały one tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy oraz scyntyografię kości, a potwierdzenie radiograficzne progresji choroby (wystąpienia przerzutów odległych) przeprowadzano w oparciu o kryteria RECIST 1.1 i oceniane przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BICR, z ang. <i>blinded independent central review</i>) (TK i dożylny kontrast w obrazowaniu stosowano u pacjentów bez przeciwwskazań, u innych zamiast TK wykonywano MRI mózgu, jamy brzusznej oraz miednicy i TK klatki piersiowej bez kontrastu; dodatkowo dopuszczano wykonanie pozytronowej tomografii emisyjnej

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
	[PET] lub USG); także ocena stężeń PSA i PFS była prowadzona w sposób zaślepiiony i centralny, ale ocena PFS2 była już przeprowadzana lokalnie
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Analiza skuteczności według przypisanego leczenia (populacja ITT), a w przypadku oceny jakości w populacji mITT; utrata z obserwacji była rzadka (0,2% chorych)
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

Badanie *SPARTAN* było próbą kliniczną z randomizacją, którą przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o trzy czynniki stratyfikacji (wyjściową medianę czasu podwojenia stężenia PSA [(>6 miesięcy vs ≤ 6 miesięcy)], stosowanie preparatów zapobiegających wystąpieniu zdarzeń kosztnych [tak vs nie] oraz zajęcie regionalnych i lokalnych węzłów chłonnych [N0 vs N1]). Dodatkowo kody randomizacji oraz dane przechowywano w sposób umożliwiający dostęp wyłącznie niezależnej komisji i były ujawniane jedynie po zakończeniu badania i zamknięciu bazy danych. W badaniu zastosowano zaślepienie badaczy, personelu, personelu zatrudnionego przez sponsora oraz pacjentów, a informacje na temat bezpieczeństwa oraz pierwotnej analizy skuteczności do momentu zniesienia zaślepienia były analizowane przez niezależną komisję zatrudnioną przez sponsora badania (ocena progresji choroby [wystąpienia przerzutów odległych] było regularnie monitorowane przez badania obrazowe, tj. TK, ewentualnie MRI, PET czy USG). Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono niskie ryzyko błędu wynikające z procedury randomizacji, sposobu jej utajenia, a także zaślepienia i oceny wyników. Podobnie, ryzyko wynikające z niekompletności wyników oceniono za niskie – w badaniu uwzględniono ponad 1200 pacjentów, a utrata z obserwacji była bardzo rzadka (0,2% całej populacji próby). W odnalezionych publikacjach do badania przedstawiono wyniki zakładane w protokole próby, więc ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Nie stwierdzono również żadnych innych, dodatkowych czynników które mogłyby stanowić źródło błędu systematycznego w ocenianej próbie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowuje dodatkowo poniższy wykres.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *SPARTAN* włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego. U chorych musiało występować kastracyjny stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl w trakcie ciągłej terapii deprivacji androgenów (po obustronnej orchidektomii lub podczas leczenia agonistami lub antagonistami GnRH) oraz oporność na kastrację, którą definowano jako wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie co najmniej 1 tygodnia, z ostatnią wartością stężenia PSA > 2 ng/ml. Zaznaczyć należy, że w przypadku tego kryterium początkowo wymagano, aby wzrost stężenia PSA był obecny w 3 kolejnych (*consecutive*) pomiarach, a w dwóch pomiarach odnotowany wzrost powinien stanowić 50% wartości wyjściowej (*nadir*) – jednak te kryteria powodują opóźnienie rekrutacji pacjentów, przez co w styczniu 2014 r. wprowadzono zmianę do protokołu badania. U pacjentów nie mogły występować przerzuty odległe (wykluczenie za pomocą scyntygrafii oraz TK jamy brzusznej, miednicy, klatki piersiowej i głowy) oraz przerzuty w węzłach chłonnych (regionalnych i odległych), z wyjątkiem miedniczych węzłów chłonnych o rozmiarze <2 cm w osi krótkiej [N1], zlokalizowanych poniżej rozwidlenia aorty (lub zgodnie z zapisami przedstawionymi w protokole – poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej). W badaniu uwzględniano pacjentów z czasem podwojenia stężenia PSA wynoszącym ≤ 10 miesięcy, co wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia nieuchronnej choroby przerzutowej i zgonu z powodu raka gruczołu krokowego. Ponadto pacjentów musiał charakteryzować stopień sprawności 0-1 w klasyfikacji ECOG oraz wiek powyżej 18 lat.

Biorąc pod uwagę wcześniejszą terapię wymagano, aby u chorych z farmakologiczną kastracją przewlekłe dawkowanie GnRH zostało rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją i było kontynuowane przez cały czas trwania próby, co miało zapewnić kastracyjny stężenie testosteronu. Ponadto na więcej niż 4 tygodnie przed randomizacją pacjenci: (1) którzy otrzymywali preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych musieli utrzymywać stabilne dawki takiego leczenia, (2) u których stosowano antyandrogeny pierwszej generacji musieli przejść okres wymywania (po nim u pacjentów musiała występować postępująca progresja choroby w postaci wzrostu stężenia PSA), (3) nie mogli otrzymywać inhibitorów 5- α -reduktazy, estrogenów i jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej (w tym adjuwantowej i neoadjuwantowej chemioterapii) oraz mieć wykonanej poważnej operacji czy przeprowadzonej radioterapii. Ponadto kryterium włączenia stanowiła prawidłowa funkcja poszczególnych narządów, określona prawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych.

W przypadku kryteriów wykluczenia dotyczących wcześniejszej terapii, pacjenci nie mogli stosować m.in. antyandrogenów drugiej generacji, chemioterapii w ramach leczenia rak gruczołu krokowego (z wyjątkiem adjuwantowej i neoadjuwantowej), a w ciągu ≤ 4 tygodnie przed randomizacją na przykład produktów ziołowych lub nieziołowych zmniejszających stężenie PSA, ogólnoustrojowych kortykosteroidów czy innego leczenia eksperymentalnego. Dodatkowo z badania wykluczano pacjentów z napadami padaczkowymi lub stanów mogących predysponować do ich wystąpienia w historii choroby, innymi nowotworami złośliwymi (w ciągu 5 lat przed randomizacją, z określonymi wyjątkami), niekontrolowanym nadciśnieniem, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi wpływającymi na wchłanianie oraz aktywnym zakażeniem (np. HIV), a w okresie 6 miesięcy przed randomizacją z m.in. ciężką/niestabilną dławicą piersiową czy klinicznie istotną arytmia komorową.

Szczegółowe podsumowanie kryteriów włączenia oraz wykluczenia w analizowanym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Kryteria włączenia ¹	Kryteria wykluczenia ¹
Jednostka chorobowa	
<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego) • Oporność na kastrację (wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., z ostatnią wartością stężenia PSA $> 2 \mu\text{g}/\text{l}^2$ podczas ciągłej ADT) • Kastracyjne stężenia testosteronu ($< 50 \text{ ng}/\text{dl}$ [1,72 nml/l]) po kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej³ • Brak przerzutów odległych • Wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów, zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA w okresie ≤ 10 mies. (wartość podwojenia stężenia PSA obliczano przy użyciu co ≥ 3 wartości stężeń PSA podczas ciągłej ADT*) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów odległych na podstawie badań obrazowych lub innych źródeł informacji (potwierdzone przez zaślepioną niezależną komisję centralną, BICR, z ang. <i>blinded independent central review</i>), w tym zajęcie OUN i kręgosłupa lub opon mózgowo-rdzeniowych lub takie przerzuty w historii choroby (wyjątek stanowiły miednicze węzły chłonne o rozmiarze $< 2 \text{ cm}$ w osi krótkiej [N1], zlokalizowane poniżej rozwidlenia aorty⁴) • Objawowa, lokalno-regionalna choroba wymagająca zastosowania interwencji medycznej (np. umiarkowana lub ciężka niedrożność dróg moczowych lub wodonercze, spowodowane guzem pierwotnym)
Wcześniejsze leczenie	
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z farmakologiczną kastracją, przewlekłe dawkowanie GnRH musiało zostać rozpoczęte ≥ 4 tyg. przed randomizacją i musiało być kontynuowane przez cały czas trwania badania, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu • Chorzy, którzy otrzymywali preparaty zapobiegające wystąpieniu zdarzeń kostnych, wskazane do leczenia osteoporozy (w dawce i schemacie odpowiednim dla takiej terapii, np. denosumab lub kwas zoledronowy) musieli otrzymywać stabilne dawkowanie przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją • Pacjenci, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bicalutamid i nilutamid) musieli przejść ≥ 4 tyg. okres wymywania (<i>washout</i>) przed randomizacją, po którym wymagano wystąpienia postępującej progresji choroby (wzrost stężenia PSA) • ≥ 4 tyg. przed randomizacją od wcześniejszego stosowania inhibitorów 5-α-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogenów (niezależnie od stosowanej dawki) i jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej, w tym adjuwantowej i neoadjuwantowej chemioterapii • ≥ 4 tyg. od poważnej operacji lub radioterapii do momentu randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antyandrogenami drugiej generacji (np. enzalutamid) • Leczenie środkami radiofarmaceutycznymi (np. Stront-89), inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu, ketokanazolem), immunoterapia (np. sipuleucel-T) lub inny preparat będący w fazie badań, stosowany w ramach nmCRPC • Chemioterapia w ramach leczenia raka gruczołu krokowego, z wyjątkiem adjuwantowej i neoadjuwantowej • Jedna z poniższych terapii na ≤ 4 tyg. przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leki obniżające próg drgawkowy ○ Produkty ziołowe lub nieziołowe mogące zmniejszać stężenie PSA ○ Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (doustne/dożyłne/domięśniowe) – dopuszczone było krótkotrwałe (≤ 4 tyg.) w przypadku klinicznego wskazania, ale powinno być zakończone tak szybko, jak to możliwe ○ Inne leczenie eksperymentalne (lub udział w innym badaniu klinicznym) ○ Preparaty zapobiegające zdarzeniom związanym ze szkieletem u chorych z guzami litymi • Podawanie czynników wzrostu i transfuzja krwi nie była dopuszczona w ciągu 4 tyg. od momentu przeprowadzenia badań laboratoryjnych w ramach kwalifikacji chorych do włączenia
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni • Wiek ≥ 18 lat • ECOG 0 lub 1 • Ustąpienie wszystkich ostrych toksycznych skut- 	<ul style="list-style-type: none"> • Napady padaczkowe lub stany mogące predysponować do ich wystąpienia w historii choroby (np. udar w ciągu roku przed randomizacją czy malformacja mózgu) • Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kryteria włączenia ¹	Kryteria wykluczenia ¹
<p>ków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych przed randomizacją (całkowite lub do 1 stopnia nasilenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowa czynność narządów, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ○ Kreatynina w osoczu $\leq 2 \times$ GGN ○ Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ ○ Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl 	<p>wego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu <i>in situ</i> w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa – w ciągu 6 mies. przed randomizacją • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie • Aktywne zakażenia, takie jak HIV • Inny stan pacjenta, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania

- * w treści publikacji głównej podano, że po obustronnej orchidektomii lub podczas leczenia agonistami lub antagonistami GnRH;
- 1 kryteria włączenia i wykluczenia z publikacji głównych uzupełniono na podstawie protokołu badania z późniejszymi zmianami, dostępnego w suplemencie do publikacji *Saad 2018*;
- 2 wyjściowo w protokole badania kryterium to zostało zdefiniowane jako: „wzrost stężenia PSA w 3 kolejnych (*consecutive*) oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., skutkujące dwoma 50% wzrostami stężenia w stosunku do wartości nadir, z ostatnią wartością stężenia PSA >2 ng/ml”, jednak 1 lipca 2014 r. (jak podano w *Clinical Study Report 2017*) nastąpiła zmiana protokołu, którą wytłumaczono tym, że konieczność wykazania wzrostu stężenia PSA w trzech kolejnych pomiarach może opóźnić rekrutację pacjentów i nie jest w pełni zgodna z kryteriami *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 [PCWG2]* i powoduje niezamierzony skutek w postaci wykluczania pacjentów z jednym lub więcej takimi wzrostami, ale nie następującymi po sobie, tylko w łącznym okresie oceny; także wymaganie dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir uznano za zbyt rygorystyczne i niezgodne z kryteriami PCWG2);
- 3 obustronna orchidektomia lub terapia agonistami lub antagonistami GnRH (z ang. *gonadotropin-releasing hormone*);
- 4 definicja z publikacji (*below the aortic bifurcation*), z kolei w protokole podano, że węzły te musiały występować poniżej podziału tętnicy biodrowej wspólnej na zewnętrzną i wewnętrzną (*below the iliac bifurcation*).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W okresie od 14 października 2013 r. do 15 grudnia 2016 r. randomizacji poddano łącznie 1207 pacjentów – 806 do grupy APA + ADT i 401 do grupy PBO + ADT. W publikacji zaznaczono, że charakterystyki wyjściowe pacjentów było dobrze zbalansowane w wyodrębnionych grupach. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Charakterystyka pacjenta		APA + ADT	PBO + ADT
	N	806	401
	Mediana wieku (zakres) [lata]	74 (48-94)	74 (52-97)
Rasa	Biała	524 (65,0%)	276 (68,8%)
	Azjatycka	93 (11,5%)	47 (11,7%)

Charakterystyka pacjenta	APA + ADT	PBO + ADT
Czarna lub Afroamerykanie	48 (6,0%)	20 (5,0%)
Brak danych	135 (16,7%)	57 (14,2%)
Region [^]		
Europa	395 (49%)	204 (51%)
Ameryka Północna	285 (35%)	134 (33%)
Azjatycko-pacyficzny	126 (16%)	63 (16%)
Mediana czasu od wstępnego rozpoznania do randomizacji [lata]	7,95	7,85
Mediana czasu podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) [mies.]	4,40 ≤ 6 mies.: 576 (71,5%) > 6 mies.: 230 (28,5%)	4,50 ≤ 6 mies.: 284 (70,8%) > 6 mies.: 117 (29,2%)
Mediana PSA w momencie włączenia [ng/ml]	7,78	7,96
Mediana stężenie testosteronu w momencie włączenia (zakres) [nmol/l]	0,80 (0,3-3,1)	0,80 (0,3-2,8)
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych (z ang. <i>bone-sparing agent</i>) (%)	Tak: 82 (10,2%) Nie: 724 (89,8%)	Tak: 39 (9,7%) Nie: 362 (90,3%)
Zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (%)	N0: 673 (83,5%) N1: 133 (16,5%)	N0: 336 (83,8%) N1: 65 (16,2%)
Punktacja Gleasona w momencie wstępnego rozpoznania (%) ¹	<7: 152 (19,4%) 7: 291 (37,1%) >7: 341 (43,5%)	<7: 72 (18,6%) 7: 146 (37,7%) >7: 169 (43,7%)
Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego	Prostatektomia lub radioterapia: 617 (76,6%) Agoniści GnRH: 780 (96,8%) Antyandrogeny pierwszej generacji ² : 592 (73,4%) Tylko operacja [^] : 159 (20%) Tylko radioterapia [^] : 157 (19%) Operacja i radioterapia [^] : 301 (37%) Orchidektomia [^] : 47 (6%) Inna terapia hormonalna [^] : 17 (2%) Chemioterapia (adjuwantową lub neoadjuwantową) [^] : 17 (2%) Inne leczenie raka gruczołu krokowego [^] : 64 (8%)	Prostatektomia lub radioterapia: 307 (76,6%) Agoniści GnRH: 387 (96,5%) Antyandrogeny pierwszej generacji ² : 290 (72,3%) Tylko operacja [^] : 69 (17%) Tylko radioterapia [^] : 85 (21%) Operacja i radioterapia [^] : 153 (38%) Orchidektomia [^] : 24 (6%) Inna terapia hormonalna [^] : 9 (2%) Chemioterapia (adjuwantową lub neoadjuwantową) [^] : 7 (2%) Inne leczenie raka gruczołu krokowego [^] : 32 (8%)
Punktacja ECOG (%)	0: 623 (77,3%) 1: 183 (22,7%)	0: 311 (77,8%) 1: 89 (22,3%)
Wielkość guza pierwotnego w momencie rozpoznania ³	T1: 141 (17,8%) T2: 265 (33,4%) T3: 296 (37,3%)	T1: 63 (16,0%) T2: 123 (31,2%) T3: 163 (41,4%)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Charakterystyka pacjenta	APA + ADT	PBO + ADT
	T4: 32 (4,0%)	T4: 16 (4,1%)
	TX: 60 (7,6%)	TX: 29 (7,4%)

[^] dane z publikacji *Saad 2018*, dla informacji o wcześniejszym leczeniu N w grupie apalutamidu wynosiło 803;

1 w przeliczeniu na n = 784 chorych z grupy APA + ADT i n = 387 chorych z grupy PBO + ADT;

2 flutamid, bicalutamid i nilutamid;

3 w przeliczeniu na n = 794 chorych z grupy APA + ADT i n = 394 chorych z grupy PBO + ADT.

Mediana wieku mężczyzn uwzględnionych w badaniu *SPARTAN* wynosiła 74 lata, natomiast mediana czasu od rozpoznania do momentu randomizacji około 8 lat. Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania wynosiła 4,40 w grupie APA + ADT i 4,50 w grupie PBO + ADT. Wśród pacjentów przeważał również krótszy czas do podwojenia stężenia PSA (≤ 6 mies.), który stwierdzono u około 71% uczestników próby, co oznacza większe ryzyko wystąpienia przerzutów. Większość (około 77-78%) pacjentów charakteryzowała prawidłowa sprawność i zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, czyli stopień 0 wg ECOG. U przeważającej większości (około 84%) nie stwierdzono zajęcia miedniczych węzłów chłonnych (N0), natomiast u 37,3% w grupie APA + ADT i 41,1% w grupie PBO + ADT guz pierwotny w momencie rozpoznania przekraczał torebkę gruczołu krokowego (T3), około 44% włączonych pacjentów charakteryzował ocena >7 w ramach punktacji Gleasona. Blisko 90% pacjentów nie stosowała wcześniej preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych, natomiast prawie wszyscy w ramach terapii raka gruczołu krokowego otrzymała przed włączeniem do badania agonistów GnRH (96,8% w grupie APA + ADT i 96,5% w grupie PBO + ADT), a prostatektomię lub radioterapię wykonano po 76,6% chorych w każdej z wyróżnionych grup. Większość pacjentów uwzględnionych w badaniu była rasy białej (około 66%).

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Erleada (apalutamid) jest wskazana do stosowania u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (*ChPL Erleada 2019*).

Proponowane kryteria kwalifikacji zawarte w programie lekowym są analogiczne do zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, uszczegółwiają jedynie ogólne zapisy rejestracyjne. Uszczegółwienia te są zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego *SPARTAN*, oceniającym skuteczność apalutamidu w leczeniu dorosłych mężczyzn w stanie sprawności 0-1, u których histologicznie lub cytologicznie potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów (nmCRPC), z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów. W publikacji zdefiniowano wysokie ryzyko rozwoju przerzutów na podstawie parametru PSADT (czas do podwojenia stężenia PSA), który wynosił ≤ 10 mies. Termin CRPC definiowano na podstawie trzech wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml, pomimo ciągłej farmakologicznej kastracji analogami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa) lub po kastracji chirurgicznej oraz utrzymywaniem się kastracyjnego stężenia testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l).

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia do badania *SPARTAN* z kryteriami włączenia w projekcie programu lekowego pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”.

W porównaniu do uszczegółwionych kryteriów włączenia w projekcie programu lekowego większość kryteriów włączenia w próbie *SPARTAN* jest zgodna. Wskazać jedynie można, że kryteria oporności na kastrację były identyczne ze szczegółowymi zapisami w projekcie programu lekowego do dnia 1 lipca 2014 r., kiedy to nastąpiło ich uproszczenie – badacze wskazali, że konieczność wykazania wzrostu stężenia PSA w trzech kolejnych pomiarach może opóźnić rekrutację pacjentów i nie jest w pełni zgodna z kryteriami Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 [PCWG2], a także powoduje niezamierzony skutek w postaci wykluczania pacjentów z takimi wzrostami, ale nie następującymi kolejno po sobie, tylko w łącznym okresie oceny. Ponadto oceniono także, że wymaganie dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir uznano za zbyt rygorystyczne i niezgodne z kryteriami PCWG2. Po modyfikacji protokołu zachowano jako warunek potwierdzenie wzrostu stężenia PSA na

podstawie 3 oznaczeń w odstępie ≥ 1 tyg. oraz wykazanie przekroczenia bezwzględnej wartości stężenia PSA w ostatnim pomiarze powyżej $2 \mu\text{g/l}$. Pośrednio warunek stwierdzenia wzrostu stężenia PSA o co najmniej 50% powyżej wartości nadir jest spełniany przez kryterium PSA DT (gdzie wymagane jest wykazanie podwojenia stężenia PSA). Biorąc dodatkowo pod uwagę spójne wyniki apalutamidu we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych w badaniu SPARTAN, uproszczenie kryteriów oporności na kastrację, przy zachowaniu warunku potwierdzenia przyrostu stężenia, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów nie stanowi ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z próby SPARTAN i projektu programu lekowego również są w większości podobne, z tą różnicą, że w analizowanej próbie nieprawidłową funkcję wątroby zdefiniowano za pomocą parametrów laboratoryjnych, a w projekcie programu lekowego jako klasę C wg skali Child-Pugh (co jest zgodne z ostatecznymi zapisami rejestracyjnymi).

Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Kryteria selekcji do badania SPARTAN	Kryteria projektu programu lekowego	Wiarygodność zewnętrzna
Włączenia		
histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego	TAK (kryterium potwierdzenia histologicznego jest bardziej wiarygodne)
brak przerzutów odległych	brak przerzutów odległych	TAK
kastracyjne stężenia testosteronu ($<50 \text{ ng/dl}$ [$1,72 \text{ nml/l}$])	kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72 \text{ nmol/l}$)	TAK
oporność na kastrację (wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., z ostatnią wartością stężenia PSA $> 2 \mu\text{g/l}^2$)	stadium oporności na kastrację, określone na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzących do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą $\geq 2 \text{ ng/ml}$	TAK (wyjściowo w pełni zgodne, szczegółowe kryteria oporności na kastrację zostały uproszczone w trakcie trwania badania celem nieopóźniania rekrutacji pacjentów, biorąc pod uwagę zachowanie warunku potwierdzenia przyrostu stężenia, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów nie stanowi ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej).
po kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej/podczas ciągłej ADT ¹	w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprywacji androgenowej, lub po kastracji chirurgicznej	TAK
wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów, zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA w okresie ≤ 10 mies. (wartość podwojenia stężenia PSA obliczano przy	wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) \leq	TAK

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kryteria selekcji do badania SPARTAN	Kryteria projektu programu lekowego	Wiarygodność zewnętrzna
użyciu co ≥ 3 wartości stężeń PSA podczas ciągłej ADT ¹)	10 miesięcy	
ECOG 0 lub 1	stan sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO	TAK
wiek ≥ 18 lat	wiek powyżej 18. roku życia	TAK
Wykluczenia		
obecność przerzutów odległych na podstawie badań obrazowych lub innych źródeł informacji (potwierdzone przez zaślepioną niezależną komisję centralną, BICR, z ang. <i>blinded independent central review</i>), w tym zajęcie OUN i kręgosłupa lub opon mózgowo-rdzeniowych lub takie przerzuty w historii choroby (wyjątek stanowiły miednicze węzły chłonne o rozmiarze < 2 cm w osi krótkiej [N1], zlokalizowane poniżej rozwidlenia aorty)	obecność przerzutów odległych	TAK (w przypadku raka gruczołu krokowego przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych definiowane są jako przerzuty odległe)
rak gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego	rozpoznanie raka gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego	TAK
nieprawidłowa czynność wątroby, zdefiniowana jako AST i ALT $> 2,5 \times$ GGN i bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN	ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh)	TAK (zapis programu lekowego zgodny z ChPL)
napady padaczkowe lub stany mogące predysponować do ich wystąpienia w historii choroby (np. udar w ciągu roku przed randomizacją czy malformacja mózgu)	napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia	TAK
ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa – w ciągu 6 mies. przed randomizacją	niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego	TAK
niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej	niekontrolowane nadciśnienie tętnicze	TAK

1 obustronna orchidektomia lub terapia agonistami lub antagonistami GnRH (z ang. *gonadotropin-releasing hormone*);

2 wyjściowo w protokole badania kryterium to zostało zdefiniowane jako: „wzrost stężenia PSA w 3 kolejnych (*consecutive*) oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., skutkujące dwoma 50% wzrostami stężenia w stosunku do wartości nadir, z ostatnią wartością stężenia PSA > 2 ng/ml”, jednak 1 lipca 2014 r. (jak podano w Clinical Study Report 2017) nastąpiła zmiana protokołu, którą wytłumaczono tym, że konieczność wykazania wzrostu stężenia PSA w trzech kolejnych pomiarach może opóźniać rekrutację pacjentów i nie jest w pełni zgodna z kryteriami Pro-

state Cancer Clinical Trials Working Group 2 [PCWG2] i powoduje niezamierzony skutek w postaci wykluczania pacjentów z jednym lub więcej takimi wzrostami, ale nie następującymi po sobie, tylko w łącznym okresie oceny; także wymaganie dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir uznano za zbyt rygorystyczne i niezgodne z kryteriami PCWG2).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencją w badaniu *SPARTAN* stanowił apalutamid podawany doustnie w dawce 240 mg/d, natomiast grupę kontrolną stanowiło placebo. W obu grupach kontynuowano wcześniej stosowaną terapię deprivacji androgenów (u pacjentów stosowano kastrację chirurgiczną w postaci obustronnej orchidektomii bądź leczenie agonistami lub antagonistami GnRH). Interwencje w obu analizowanych grupach podawano w ciągłym, codziennym schemacie aż do momentu wystąpienia progresji zdefiniowanej w protokole (czyli udokumentowanym w badaniach obrazowych potwierdzeniu przerzutów odległych na podstawie oceny zaślepionej niezależnej komisji centralnej [BICR]), AEs lub wycofania zgody przez pacjenta. Po wykryciu przerzutów odległych, pacjenci mieli oferowany przez sponsora próby dostęp do zastosowania octanu abirateronu podawanego z prednizonem lub otrzymywali inną terapię w zależności od decyzji badacza.

Protokół próby *SPARTAN* przewidywał możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie apalutamidem. *Cross-over* był dopuszczony potwierdzeniu efektywności klinicznej apalutamidu i zniesieniu zaślepienia w badaniu – wymagano, by chorzy dostarczyli pisemną zgodę, charakteryzowali się prawidłową czynnością narządów i brakiem przerzutów odległych oraz nie stosowali wcześniej terapii ogólnoustrojowej z powodu nmCRPC z wyjątkiem leczenia wykorzystywanego w badaniu, a w przypadku chorych, którzy zakończyli leczenie na więcej niż 28 kolejnych dni w momencie odślepienia badania, wymagano dodatkowej oceny medycznej celem zakwalifikowania do przejścia na leczenie APA + ADT. Pacjenci uprzednio randomizowani do grupy apalutamidu kontynuowali leczenie zgodnie z aktualnym protokołem w schemacie otwartym (*open-label*). Decyzja o odślepieniu badania została wydana w lipcu 2017 r. przez niezależną komisję monitorującą dane i bezpieczeństwo o stosowaniu apalutamidu, która uznała, że zebrane dane stanowią przekonujący dowód o korzyści klinicznej analizowanego leku.

Podsumowanie interwencji stosowanych w próbie prezentuje kolejna tabela.

Tabela 14. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Opis	APA + ADT	PBO + ADT
Interwencja główna	<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamid podawany doustnie w dawce 240 mg/d • Każdy cykl leczenia trwał 28 dni • Leczenie powinno być podawane do czasu wystąpienia progresji choroby okre- 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopasowane placebo podawane doustnie

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Opis	APA + ADT	PBO + ADT
	ślonej protokołem badania, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu	
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze ADT 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze ADT
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Dozwolone było stosowanie interwencji związanych z leczeniem objawów miejscowych lub regionalnych • Po pierwszym wykryciu przerzutów odległych, pacjenci mogli otrzymać zapewniany przez sponsora próby octan abirateronu podawany z prednizonem • Po przerwaniu leczenia stosowanego w badaniu otrzymanie octanu abirateronu z prednizonem lub jakiegokolwiek innej terapii stosowanej w leczeniu nmCRPC zależały od decyzji badacza 	

W badaniu podano także informacje na temat terapii następującej po zakończeniu analizowanego w ramach próby leczenia. Odnotowano, że istotnie mniej pacjentów przerywało leczenie APA + ADT w porównaniu do podawania PBO + ADT, RR = 0,56 (95% CI: 0,50; 0,62), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$, a w podgrupie tych pacjentów znamienne mniej chorych, którzy byli przypisani do grupy APA + ADT (52,5% vs 77,7%), otrzymało kolejną terapię zatwierdzoną w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, RR = 0,68 (95% CI: 0,60; 0,76), NNT = 4 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$. Wśród pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię po zakończeniu APA + ADT lub PBO + ADT nie stwierdzono istotnych różnic w częstości otrzymywania poszczególnych rodzaju leczenia – najczęściej pacjenci otrzymywali octan abirateronu podawany z prednizonem, odpowiednio 75,8% vs 74,2%. Autorzy podali również, że mediana czasu od wystąpienia przerzutów odległych do wdrożenia kolejnej terapii w grupie APA + ADT wyniosła 56 dni, a w grupie kontrolnej 44 dni. Szczegółowe informacje zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803 ¹)	PBO + ADT (N = 398 ¹)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.				
Liczba chorych przerywających terapię analizowaną w badaniu	314 (39,1%*)	279 (70,1%*)	0,56 (0,50; 0,62) $p < 0,0001$	-0,31 (-0,37; -0,25) NNT = 4 (3; 4) $p < 0,0001$
Liczba chorych, którzy otrzymali zatwierdzoną w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację	165 (52,5% ²)	217 (77,7% ²)	0,68 (0,60; 0,76) $p < 0,0001$	-0,25 (-0,33; -0,18) NNT = 4 (4; 6) $p < 0,0001$

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803 ¹)	PBO + ADT (N = 398 ¹)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwsza zastosowana terapia, następująca po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu³				
Octan abirateronu + prednizon	125 (75,8%)	161 (74,2%)	1,02 (0,91; 1,15) p = 0,7260	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7262
Enzalutamid	20 (12,1%*)	28 (12,9%*)	0,94 (0,55; 1,61) p = 0,8195	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8187
Docetaksel	15 (9,1%*)	18 (8,3%*)	1,10 (0,57; 2,11) p = 0,7838	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7850
Kabaziktasel	0 (0%)	1 (0,5%*)	0,44 (0,02; 10,68) p = 0,6122	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5122
Sipuleucel-T	4 (2,4%*)	9 (4,1%*)	0,58 (0,18; 1,87) p = 0,3644	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3403
Rad-223	1 (0,6%*)	0 (0%)	3,94 (0,16; 96,10) p = 0,4002	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4503

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia analizowanego w badaniu;

2 %, RR i RD obliczony na liczbę chorych, którzy przegrali terapię analizowaną w badaniu (N = 314 dla APA + ADT i N = 279 dla PBO + ADT)

3 %, RR i RD obliczony na liczbę chorych, którzy otrzymali kolejną terapię po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu (N = 165 dla APA + ADT i N = 217 dla PBO + ADT).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Small 2019* oraz posterze do niego odnaleziono informacje o kolejnych terapiach zastosowanych po zakończeniu leczenia analizowanego w próbie *SPARTAN*, uwzględniające dłuższy okres obserwacji (z datą odcięcia danych 17 maja 2018 r.) oraz dane o 75 pacjentów, którzy przeszli z grupy PBO + ADT na leczenie APA + ADT (*cross-over* był w badaniu możliwy po zniesieniu zaślepienia; mediana leczenia w tej grupie PBO → APA wyniosła 6,7 miesiąca). Wnioskowanie o różnicach między chorymi leczonymi apalutamidem i pacjentami z grupy kontrolnej było podobne jak w przypadku pierwszej analizowanej daty odcięcia danych.

Tabela 16. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA.

Punkt końcowy	Grupa kontrolna			RR (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)	RD (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)
	APA + ADT (N = 803 ¹)	PBO + ADT (N = 398 ¹)	Podgrupa po <i>cross-over</i> PBO → APA (N = 75 ¹)		
Data odcięcia danych: 17 maja 2018 r.					
Liczba chorych przerywających terapię analizowaną w badaniu	412 (51%)	323 (81%)	6 (8,0%)	0,63 (0,58; 0,69) p < 0,0001	-0,30 (-0,35; -0,25) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Liczba chorych, którzy otrzymali zatwierdzoną	249 (60% ²)	255 (79% ²)	2 (33% ²)	0,77 (0,70; 0,84) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,12) NNT = 6 (5; 9)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	Grupa kontrolna			RR (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)	RD (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)
	APA + ADT (N = 803 ¹)	PBO + ADT (N = 398 ¹)	Podgrupa po <i>cross-over</i> PBO → APA (N = 75 ¹)		
w leczeniu raka gruczo- łu krokowego oporne- go na kastrację					p < 0,0001
Pierwsza zastosowana terapia, następująca po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu³					
Octan abirateronu + prednizon	183 (44%)	188 (58%)	2 (33%)	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9530	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9530
Enzalutamid	27 (6,6%)	33 (10%)	0 (0%)	0,84 (0,52; 1,35) p = 0,4681	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4665
Docetaksel	20 (4,9%)	18 (5,6%)	0 (0%)	1,14 (0,62; 2,10) p = 0,6793	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6792
Kabaziktasel	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0,34 (0,01; 8,34) p = 0,5098	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4794
Sipuleucel-T	6 (1,5%)	9 (2,8%)	0 (0%)	0,68 (0,25; 1,89) p = 0,4625	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4583
Rad-223	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3,07 (0,13; 75,05) p = 0,4913	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4741

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia analizowanego w badaniu;

2 %, RR i RD obliczony na liczbę chorych, którzy przerwali terapię analizowaną w badaniu (N = 412 dla APA + ADT, N = 323 dla PBO + ADT, N = 6 dla PBO → APA);

3 RR i RD obliczony na liczbę chorych, którzy otrzymali kolejną terapię po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu (N = 249 dla APA + ADT, N = 255 dla PBO + ADT, N = 2 dla PBO → APA).

5.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę głównego oraz drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT, a więc chorych poddanych randomizacji. Z kolei ocena jakości życia dotyczyła tych pacjentów z populacji ITT, którzy mieli wyjściowe wartości oraz co najmniej jeden pomiar za pomocą kwestionariusza FACT-P lub EQ-5D-3L po rozpoczęciu badania. Szczegółowe definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu oraz moment ich oceny względem przewidzianego w badaniu *cross-over* przedstawiono w tabeli i na wykresie, które zamieszczono poniżej – na wykresie punkty końcowe oceniane przez niezależną zaślepioną komisję centralną zaznaczono podkreśleniem. *Cross-over* nie zaburzał wyników prezentowanych w ramach pierwszej analizy, ale będzie wpływał na ocenę wszystkich parametrów w kolejnych analizach (w badaniu SPARTAN możliwości przejścia z grupy placebo na apalutamid podlegali pacjenci przed stwierdzeniem przerzutów odległych).

Tabela 17. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu SPARTAN.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od przerzutów – MFS (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i>)*	Czas od randomizacji do pierwszego wykrycia przerzutów odległych w obrazowaniu (w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej na podstawie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy i kości, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej + 1 dzień
Czas do wystąpienia przerzutów*	Czas od randomizacji do pierwszego wykrycia w ramach przeprowadzonego obrazowania przerzutów odległych do kości lub tkanek miękkich (w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej) + 1 dzień
Przeżycie całkowite – OS (z ang. <i>Overall Survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny + 1 dzień (u chorych bez pomiarów poza wyjściowymi stosowano cenzorowanie w dacie randomizacji + 1 dzień; u pacjentów utraconych z obserwacji lub którzy wycofali zgodę na dalszą obserwację dane cenzorowano w ostatniej znanej dacie, w której pozostawali oni przy życiu; u pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia dane cenzorowane w dniu poprzedzającym wdrożenie takiej terapii)
Przeżycie wolne od progresji choroby*	Czas od randomizacji do pierwszego wykrycia lokalnej lub odległej choroby przerzutowej (za pomocą obrazowania i w ocenie zaślepionej niezależnej ocenie centralnej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej + 1 dzień Progresja choroby była określana z wykorzystaniem kryteriów RECIST 1.1 i definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z ≥ 1 mierzalną zmianą chorobową progresję choroby określano jako $\geq 20\%$ wzrost sumy średnich docelowych zmian nowotworowych w odniesieniu do najmniejszej sumy obserwowanej w badaniu; oprócz bezwzględnego wzrostu suma mu-

Erleada (apalutamid)

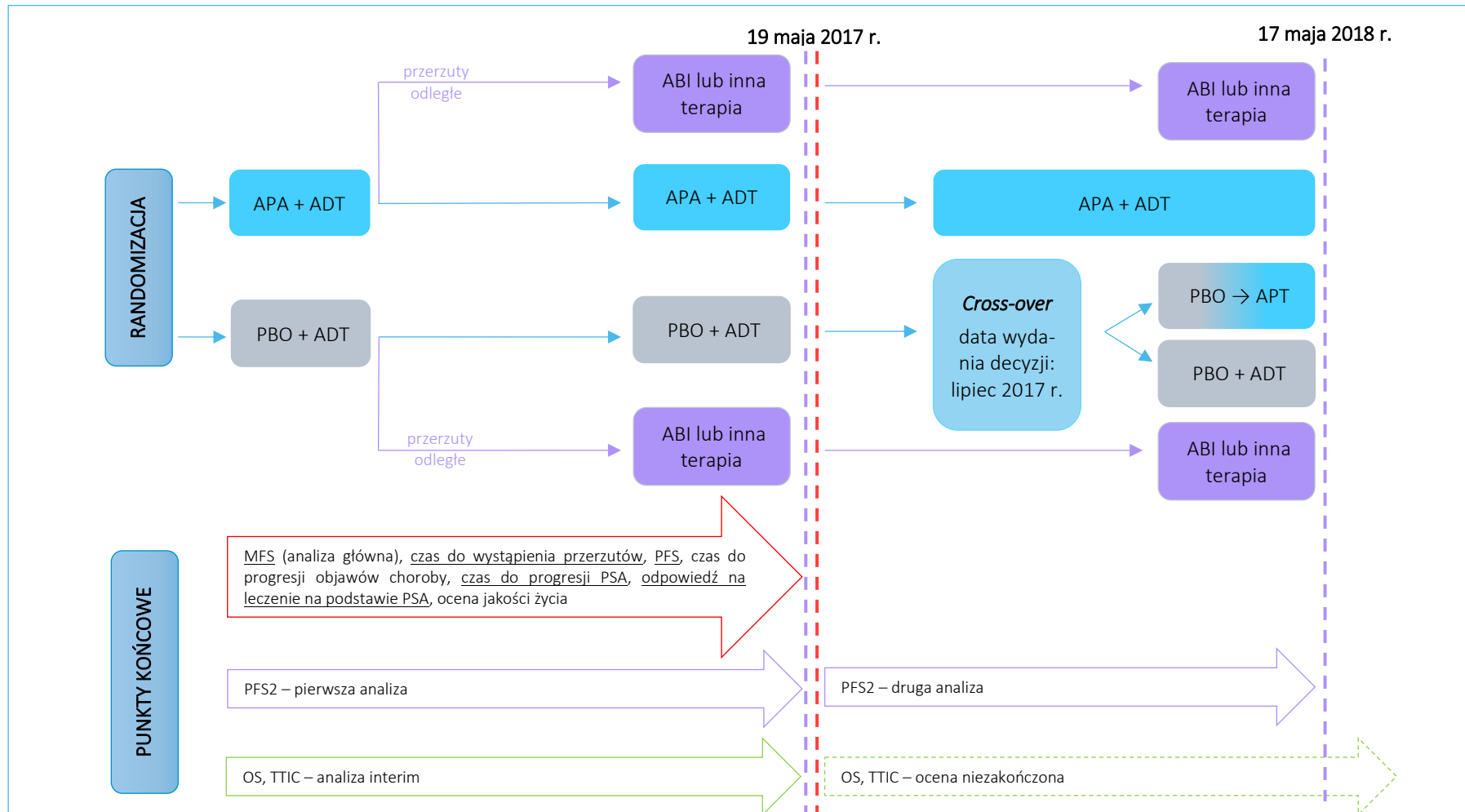
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	Definicja
	<p>siała mieć wartość względną ≥ 5 mm; za progresję uznawano także pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów, u których występowała tylko zmiana niemierzalna (w badaniach CT lub MRI) za jednoznaczną progresję (przejawiającą się w ogólnej zmianie statusu choroby) uznawano pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej (w przypadku zmian wykrytych w kościach konieczne było potwierdzenie drugą metodą obrazowania – CT lub MRI)
Czas do objawowej progresji choroby	Czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia kostnego (SRE, z ang. <i>skeletal-related event</i> ; w tym złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego lub konieczność zastosowania interwencji chirurgicznej lub radioterapii związanej z kośćmi), progresji w ocenie bólu czy pogorszenia objawów związanych z chorobą, których skutkiem jest wdrożenie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub do rozwinięcia się klinicznie istotnych objawów z powodu lokalnej lub regionalnej progresji nowotworu wymagających przeprowadzenia operacji lub radioterapii + 1 dzień (u chorych bez takich zdarzeń dane były cenzorowane w ostatniej znanej dacie, w której nie stwierdzono ich u tych chorych)
Czas do rozpoczęcia chemioterapii – TTIC (z ang. <i>Time To The Initiation Of Cytotoxic Chemotherapy</i>)	Czas od randomizacji do rozpoczęcia chemioterapii + 1 dzień (w przypadku pacjentów bez takiego leczenia dane były cenzorowane w dacie ostatniego kontaktu z nimi)
Czas do progresji PSA – TTPP (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)	Czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2 (w przypadku spadku od wartości wyjściowej zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości nadir, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później – potwierdzony trend wzrostowy PSA; w przypadku braku zmian lub wzrostu od wartości wyjściowej określone jako wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml)
Odpowiedź na leczenie wg PSA (ang. <i>PSA Response Rate</i>)	Odsetek pacjentów z redukcją stężenia PSA o $\geq 50\%$ wg kryteriów PCWG2
Ocena jakości życia	Z wykorzystaniem kwestionariuszy Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób (FACT-P, FACT-G oraz poszczególne podskale FACT-B), a także EQ-5D-3L (szczegółowe definicje przedstawiono w dalszym opisie tego punktu końcowego oraz w załącznikach)
Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby	Czas od randomizacji do drugiej udokumentowanej progresji (podczas pierwszej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu) w ocenie badacza (PSA, radiologicznej, objawowej lub jakiegokolwiek ich połączenie) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny + 1 dzień (w przypadku pacjentów bez udokumentowanej progresji dane były cenzorowane w dacie ostatniego kontaktu bez stwierdzonej progresji lub zgonu, w zależności które wystąpiło wcześniej)

* w Stanach Zjednoczonych w przypadku pacjentów utraconych z obserwacji bądź z progresją choroby (wystąpieniem przerzutów odległych) lub zgonem (w ocenie czasu do wystąpienia przerzutów tylko progresją), które stwierdzono po ≥ 2 następujących po sobie brakujących lub niemożliwych do oceny pomiarach, dane cenzorowane w dacie ostatniej oceny nowotworu, w której u chorego nie występowały przerzuty, z kolei w ośrodkach poza Stanami Zjednoczonymi u pacjentów utraconych z obserwacji bądź z progresją choroby (wystąpienie

niem przerzutów odległych) lub zgonem (w ocenie czasu do wystąpienia przerzutów tylko progresją), które stwierdzono po ≥ 2 następujących po sobie brakujących lub niemożliwych do oceny pomiarach, czas ten określano za pomocą pierwszej daty, w której udokumentowano progresję lub zgon (w ocenie czasu do wystąpienia przerzutów tylko progresją) bez względu na brak lub niemożność oceny pomiaru nowotworu; w Stanach Zjednoczonych u pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia przed udokumentowaną progresją choroby lub zgonem (w ocenie czasu do wystąpienia przerzutów tylko progresją), cenzorowanie danych następowały w dacie ostatniej oceny nowotworu przed rozpoczęciem tej linii leczenia, a poza Stanami Zjednoczonymi u takich chorych czas ten określano za pomocą pierwszej daty, w której udokumentowano progresję lub zgon (w ocenie czasu do wystąpienia przerzutów tylko progresją), w zależności co wystąpi pierwsze, bez względu na zmianę terapii.

Schemat 1. Schemat badawczy próby SPARTAN z zaznaczeniem oceny poszczególnych punktów końcowych.



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

5.4.1 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

W badaniu SPARTAN przeżycie wolne od przerzutów (MFS, z ang. *Metastasis-Free Survival*) stanowiło główny punkt końcowy. Definiowano go jako czas od randomizacji do pierwszego wykrycia przerzutów odległych w obrazowaniu (w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej na podstawie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy i kości, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej. Wskazać trzeba, że na otrzymane wyniki nie miał wpływ dopuszczony od lipca 2017 r. *cross-over*, gdyż analizę przeprowadzono z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. Pozyskane dane zebrano w tabeli poniżej – przedstawiono wynik dla całej populacji, jak i różnych podgrup pacjentów wyróżnionych w badaniu, a pogrubionym drukiem przedstawiono wynik istotny statystycznie.

Tabela 18. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Podgrupa	MFS [miesiące]		HR (95% CI)	
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)		
Cała populacja badania	wynik ze stratyfikacją ¹	40,5	16,2	0,28 (0,23; 0,35), p < 0,001
	wynik bez stratyfikacji ²			0,30 (0,24; 0,36)
Wiek²				
<65 lat	NO	7,3	0,14 (0,08; 0,27)	
65 - <75 lat	NO	14,6	0,25 (0,18; 0,34)	
≥75 lat	40,5	18,5	0,42 (0,31; 0,56)	
Rasa²				
Biała	40,5	14,6	0,26 (0,21; 0,34)	
Czarna	25,8	36,8	0,63 (0,23; 1,72)	
Azjatycka	NO	18,5	0,33 (0,16; 0,67)	
Inna	30,0	18,4	0,40 (0,24; 0,65)	
Region²				
Ameryka Północna	40,5	15,7	0,30 (0,21; 0,42)	
Europa	NO	14,8	0,29 (0,22; 0,39)	
Azjatycko-pacyficzny	NO	18,5	0,30 (0,17; 0,54)	
Wcześniejsza liczba terapii hormonalnych²				
1	NO	16,6	0,34 (0,21; 0,53)	
≥2	40,5	16,2	0,29 (0,23; 0,36)	

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Podgrupa	MFS [miesiące]		HR (95% CI)
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)	
Stopień sprawności ECOG w momencie włączenia²			
0	40,5	15,7	0,27 (0,21; 0,34)
1	27,8	18,4	0,40 (0,27; 0,60)
Wyjściowe stężenie PSA²			
Mediana lub poniżej	NO	18,4	0,28 (0,20; 0,39)
Powyżej mediany	30,0	14,5	0,29 (0,23; 0,38)
Mediana czasu podwojenia stężenia PSA²			
≤6 mies.	40,5	14,6	0,29 (0,23; 0,36)
>6 mies.	NO	22,8	0,30 (0,20; 0,47)
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych²			
Tak	NO	22,0	0,38 (0,19; 0,76)
Nie	40,5	14,8	0,29 (0,23; 0,36)
Zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych²			
NO	40,5	18,3	0,33 (0,26; 0,41)
N1	NO	10,8	0,15 (0,09; 0,25)

1 ze stratyfikacją z uwagi na wyjściową medianę czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (NO vs N1);

2 bez stratyfikacji.

Zarówno w całej populacji badania, jak i prawie wszystkich wyróżnionych w próbie podgrupach (z wyjątkiem pacjentów rasy czarnej, gdzie różnice między grupami były na korzyść apalutamidu, ale nie osiągnęły progu znamienności, co mogło wynikać z małej liczebności tej podgrupy obejmującej łącznie 68 chorych), odnotowano, że podanie apalutamidu w porównaniu do stosowania placebo (obu w skojarzeniu z ADT) istotnie wydłuża przeżycie wolne od przerzutów.

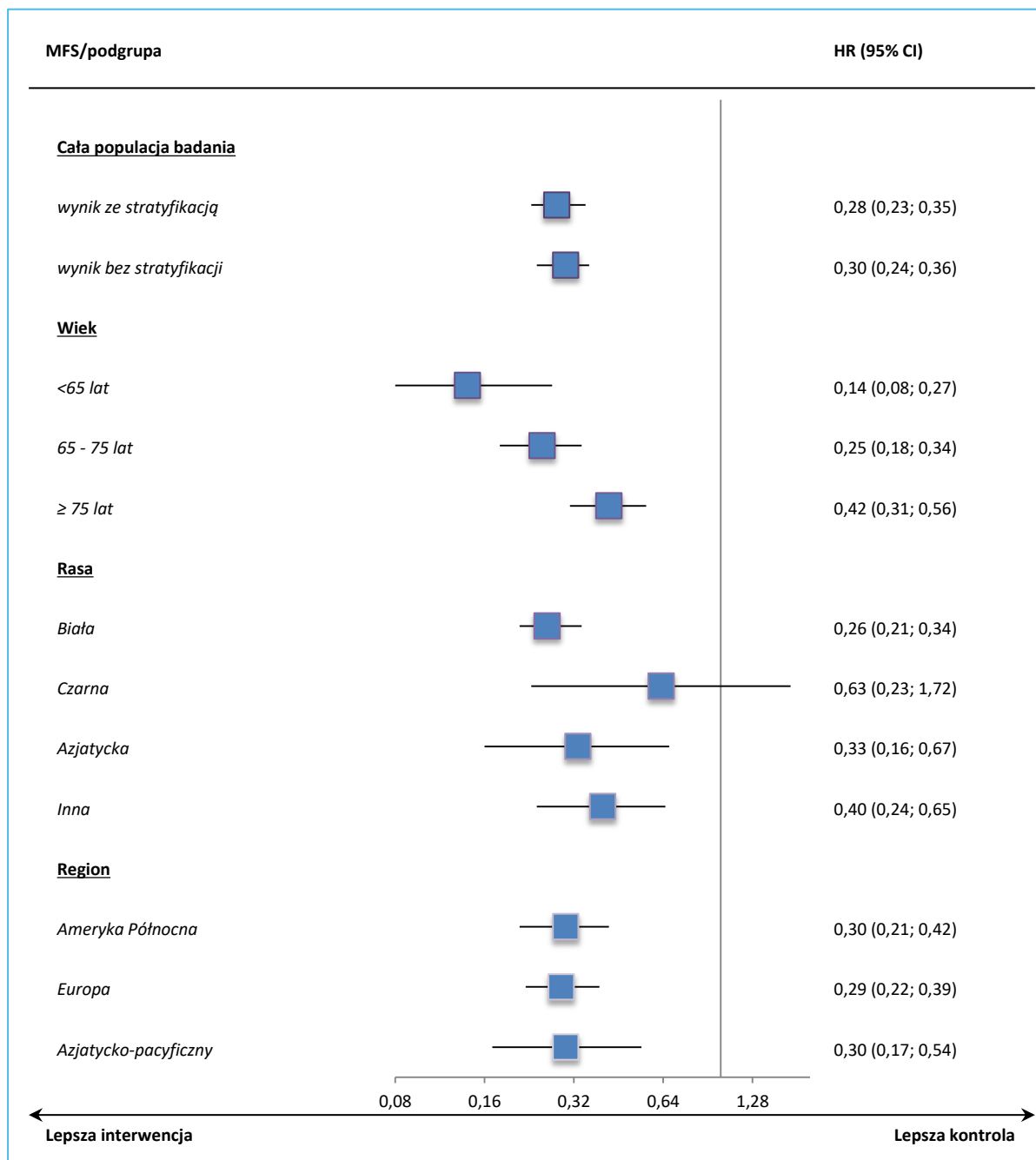
Dla populacji ogólnej badania mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła odpowiednio 40,5 vs 16,2 miesiąca dla APA +ADT w porównaniu do grupy kontrolnej, a więc była o ponad o dwa lata dłuższa w grupie apalutamidu – HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), $p < 0,001$ (ocena ze stratyfikacją, analiza bez stratyfikacji potwierdziła ten wynik). Co ważne, istotne wyniki na korzyść apalutamidu obserwowano także w podgrupie chorych z krótszym czasem do podwojenia stężenia PSA (HR = 0,29 [95% CI: 0,23; 0,46]) oraz u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (HR = 0,15 [95% CI: 0,09; 0,25]), a więc podgrupami wykorzystanymi jako czynniki stratyfikacyjne.

Poniższy wykres przedstawia graficznie wyniki w populacji ogólnej, jak i poszczególnych podgrupach.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

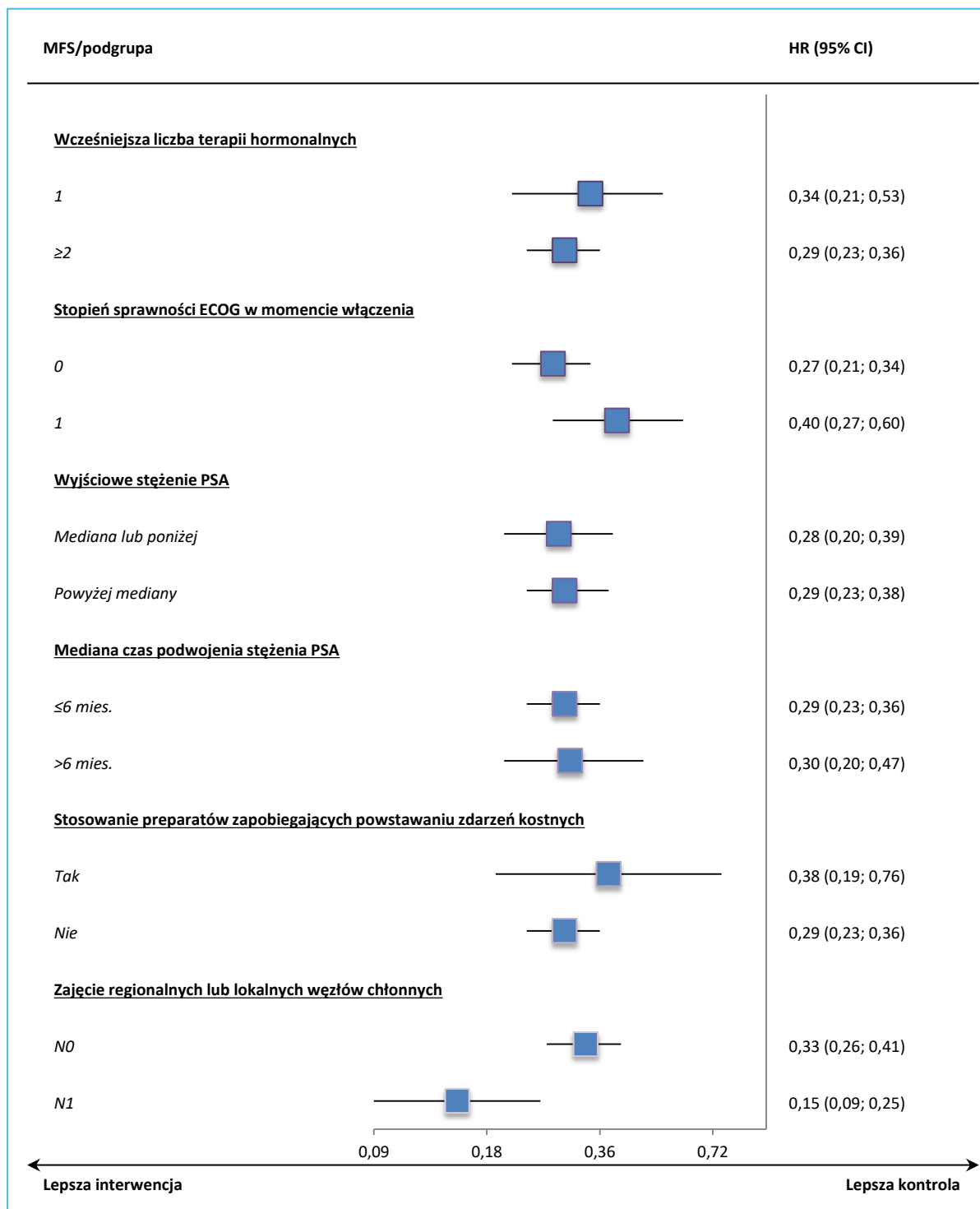
Wykres 3. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów (1), badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów (2), badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.



Ponadto odnaleziono abstrakty doniesień konferencyjnych (*Graff 2019, Hadaschik 2019, Saad 2019*) prezentujących wyniki oceny MFS w niewyróżnionych wyjściowo podgrupach, jako analizy eksploracyjne *post hoc*:

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- wśród pacjentów ze zmniejszeniem stężenia PSA $<0,2$ ng/ml vs $\geq 0,2$ ng/ml w trakcie badania *SPARTAN*,
- w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze zastosowanie u pacjentów radioterapii zewnętrznej lub radyklanej prostatektomii
- w podziale na podgrupy zgodnie z wartością osiąganą wg punktacji *Decipher Genomic Classifier* (GC) – niezależnie zwalidowanego zestawu testowego pozwalającego ocenić ryzyko rozwoju przerzutów po zabiegu radyklanej prostatektomii (wysokie wartości GC wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju choroby przerzutowej).

We wszystkich analizowanych podgrupach, również wśród chorych o niekorzystnym rokowaniu (wysokie wartości wskaźnika GC), odnotowano istotną poprawę MFS. Wyniki dla omawianych podgrup zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19. MFS – dodatkowe analizy w podgrupach (*Graff 2019, Hadaschik 2019, Saad 2019*).

Źródło	Podgrupa	APA vs PBO, HR (95% CI), p
<i>Graff 2019</i>	PSA $<0,2$ ng/ml	0,12 (0,08; 0,17), p<0,0001
<i>Graff 2019</i>	PSA $\geq 0,2$ ng/ml	0,46 (0,37; 0,57), p<0,0001
<i>Hadaschik 2019</i>	chorzy poddani wyłącznie radioterapii zewnętrznej	0,16 (0,08; 0,33), p<0,0001
<i>Hadaschik 2019</i>	chorzy poddani wyłącznie radyklanej prostatektomii	0,18 (0,12; 0,27), p<0,0001
<i>Hadaschik 2019</i>	chorzy poddani radioterapii zewnętrznej i radyklanej prostatektomii	0,32 (0,12; 0,85), p=0,022
<i>Hadaschik 2019</i>	chorzy poddani wcześniej radioterapii zewnętrznej lub radyklanej prostatektomii	0,19 (0,13; 0,25), p<0,0001
<i>Hadaschik 2019</i>	chorzy niepoddani wcześniej radioterapii zewnętrznej lub radyklanej prostatektomii	0,41 (0,31; 0,54), p<0,0001
<i>Saad 2019</i>	chorzy z wysokimi wartościami wskaźnika GC	0,21 (bd.), p<0,0001
<i>Saad 2019</i>	chorzy z niskimi wartościami wskaźnika GC	0,46 (bd.), p=0,031

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W próbie *SPARTAN* oceniono także przeżycie całkowite. Przedstawiono analizę *interim* z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r., co oznacza, że na otrzymane wyniki nie miał wpływ dopuszczony od lipca 2017 r. *cross-over*. Końcową analizę dla tego punktu końcowego w badaniu zaplanowano w momencie wystąpienia 427 zgonów. Pozyskane dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)	
Przeżycie całkowite	NO	39,0	0,70 (0,47; 1,04), p = 0,07

W momencie przeprowadzania pierwszej analizy OS (wraz z oceną MFS) mediana czasu nie została osiągnięta w grupie apalutamidu, a w grupie placebo wyniosła 39 miesięcy. Przeżycie całkowite było dłuższe w grupie apalutamidu, ale wyniki w momencie analizy nie osiągnęły istotności statystycznej (obserwacja w toku): HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), p = 0,07.

5.4.3 Pozostałe punkty końcowe

Dodatkowo w badaniu SPARTAN w ocenie skuteczności poddano drugorzędowe punkty końcowe oraz tzw. eksploracyjne punkty końcowe (*exploratory end points*). Szczegółowe dane na ten temat zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Pozostałe punkty oceny końcowe, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)	
Drugorzędowe punkty końcowe			
Czas do wystąpienia przerzutów ogółem	40,5	16,6	0,27 (0,22; 0,34), p < 0,001
Czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych ¹	bd.	bd.	0,19 (0,13; 0,27), p < 0,0001
Czas do wystąpienia przerzutów do kości ¹	bd.	bd.	0,31 (0,23; 0,41), p < 0,0001
Przeżycie wolne od progresji choroby	40,5	14,7	0,29 (0,24; 0,36), p < 0,0001²
Czas do objawowej progresji choroby	NO	NO	0,45 (0,32; 0,63), p < 0,0001²
Czas do rozpoczęcia chemioterapii	NO	NO	0,44 (0,29; 0,66)**
Eksploracyjne punkty końcowe			
Czas do progresji PSA ⁴	NO	3,71 ⁵	0,064 (0,052; 0,080), p < 0,0001⁵
Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (redukcja stężenia PSA o ≥50% wg kryteriów PCWG2)	723* (89,7%)	9* (2,2%)	RR = 40,09 (20,99; 76,58), p < 0,0001⁵; RB = 39,97 (20,94; 76,28) p < 0,0001*; RD = 0,87 (0,85; 0,90) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001*

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)	
>90% spadek PSA od wartości wyjściowej ⁵	531* (66%)	4* (1%)	RB = 66,05 (24,88; 175,33) RD = 0,65 (0,61; 0,68) NNT = 2 (2; 2), p < 0,0001*
Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby	NO	39,0	0,49 (0,36; 0,66), p < 0,0001 ²
	NO	39,3	0,50 (0,39; 0,63), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** drugorzędowe punkty końcowe (czas do progresji objawów choroby, przeżycie całkowite oraz czas do rozpoczęcia chemioterapii) były analizowane przy zastosowaniu hierarchicznej, adaptacyjnej i grupowej procedury sekwencyjnej w oparciu o kryteria O'Brien-Fleminga, zgodnie z wcześniej określoną funkcją wydatkowania błędu I rodzaju Lan-DeMetsa; wartość p dla oceny czasu do objawowej progresji choroby przekroczyła ustaloną granicę skuteczności O'Brien-Fleminga (0,00008), natomiast wartość p dla oceny przeżycia całkowitego nie, stąd dla oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii nie wykonano analizy istotności otrzymanych wyników;

1 dane z doniesienia konferencyjnego *Smith 2018a* – podano w nim także, że dla APA + ADT vs PBO + ADT odsetek chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wyniósł odpowiednio 30% (52/175) vs 40% (76/191), z przerzutami do kości odpowiednio 57% (100/175) vs 52% (100/191), a z przerzutami trzewnymi odpowiednio 13% (23/175) vs 8% (15/191);

2 dane z doniesienia konferencyjnego *Feng 2019*;

3 dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019*;

4 w 12. tygodniu od randomizacji mediana stężenia PSA zmniejszyła się o 89,7% w grupie APA + ADT i zwiększyła o 40,2% w grupie PBO + ADT;

5 dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2018*; ponadto autorzy podali, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA wyniosła w grupie APA + ADT 29 (zakres: 8-310) dni.

W ocenie drugorzędowych punktów końcowych odnotowano, że stosowanie APA + ADT powoduje istotne zwiększenie mediany **czasu do wystąpienia przerzutów ogółem** (40,5 versus 16,6 miesiąca): HR = 0,27 [95% CI: 0,22; 0,34], p < 0,001, w tym zarówno **przerzutów do węzłów chłonnych, jak i do kości**.

Mediana **przeżycia wolnego od progresji choroby** była znamienne, o ponad 25 miesięcy dłuższa w grupie APA + ADT w porównaniu do grupy PBO + ADT, odpowiednio 40,5 vs 14,7 miesiąca: HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,36), p < 0,0001; podobnie jak **czas do objawowej progresji choroby**: HR = 0,45 [95% CI: 0,32; 0,63], p < 0,001).

Także **czas do progresji PSA** był znamienne dłuższy w grupie pacjentów APA + ADT: HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), p < 0,0001. Ponadto odsetek chorych, u których stwierdzono **odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA**, był istotnie większy w grupie APA + ADT w porównaniu do PBO + ADT, odpowiednio 89,7% vs 2,2%, RR = 40,09 (95% CI: 20,99; 76,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001. Podobnie było w przypadku odsetka chorych, u których obserwowano **>90% spadek PSA od wartości wyjściowej**, RB = 66,05 (95% CI: 24,88; 175,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001 (obliczenia autorów raportu).

W przypadku analizy mediany **czasu do rozpoczęcia chemioterapii**, z uwagi na to, że wartość p dla oceny OS nie przekroczyła założonej granicy O'Brien-Fleminga, badacze odstąpili od analizy istotności statystycznej (HR wyniósł 0,44 [95% CI: 0,29; 0,66]).

Także mediana **wtórnego przeżycia wolnego od progresji choroby** (zdefiniowanego jako czas od randomizacji do drugiej udokumentowanej w ocenie badacza progresji choroby – PSA, obrazowej, objawowej (lub połączenia) lub zgonu – w ocenie uwzględniono wszystkich chorych, ; dla obu przedstawionych dat odcięcia danych) była istotnie dłuższa w grupie pacjentów otrzymujących apalutamid (mediana nie została osiągnięta vs 39 miesiąca): HR = 0,49 (95% CI: 0,36; 0,66) i HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,63) (dla obu dat odcięcia danych, $p < 0,0001$).

Jak podkreślili autorzy badania, pomimo wyższej częstości stosowania kolejnej zatwierdzonej linii leczenia z powodu choroby przerzutowej w grupie placebo, apalutamid był związany z lepszymi wynikami w zakresie objawowej progresji choroby, czasu do rozpoczęcia chemioterapii oraz przeżycia całkowitego, a także wtórnego przeżycia bez progresji choroby.

5.4.4 Ocena jakości życia

W publikacji *Saad 2018* przedstawiono dodatkowo ocenę jakości życia chorych z badania *SPARTAN*. Analizę wykonano wykorzystując kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób (FACT-P, FACT-G oraz poszczególne podskale FACT-B), a także EQ-5D-3L. Kwestionariusz FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) składa się z podskali oceniających jakość życia, zawierających 27 pytań (z narzędzia FACT-G, w którym pytania nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych) z zakresu stanu fizycznego, życia towarzyskiego/rodzinnego, stanu emocjonalnego i funkcjonowania w życiu codziennym, a dodatkowo z podskali specyficznej dla raka gruczołu krokowego, zawierającej 12 dodatkowych pytań. Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta (*Basch 2013, Moul 2012*).

W ocenie jakości życia uwzględniono pacjentów z populacji ITT, którzy mieli wyjściowe wartości oraz co najmniej jeden pomiar za pomocą kwestionariusza FACT-P lub EQ-5D-3L po rozpoczęciu badania. W analizie głównej, ocenę FACT-P przeprowadzano w przypadku udzielenia odpowiedzi na przynajmniej jedną pozycję w kwestionariuszu. W ramach analizy wrażliwości wyznaczono (metodą najmniejszych kwadratów) średnie zmiany względem wartości wyjściowych, przyjmując – zgodnie z zaleceniami

The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System – regułę przy najmniej 80% odsetka udzielonych odpowiedzi dla łącznego wyniku FACT-P i FACT-G oraz 50% dla wyników poszczególnych domen skali FACT-P. Dodatkowo przeprowadzono szereg analiz *post-hoc* – analizę w podgrupach pacjentów, u których stwierdzono przerzuty odległe bądź progresję objawów choroby, a także ocenę wybranych pozycji kwestionariusza FACT-P („Martwię się o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem”/„*I am bothered by side-effects of treatment*” oraz „Jestem pozbawiony energii”/„*I have lack of energy*”) i obliczając odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami („*not at all*”, „*a little bit*”, „*somewhat*”, „*quite a bit*” i „*very much*”).

Zgodność (*compliance*) z zaplanowanym schematem oceny dla punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*) wyjściowo oraz w kolejnych punktach czasowych próby obliczano jako odsetek chorych wciąż otrzymujących terapię w danym punkcie kontrolnym. Brakujące dane szacowano jako oczekiwana liczba pomiarów dla danego punktu czasowego, od której odejmowano rzeczywistą liczbę pomiarów zrealizowanych w jego trakcie, a następnie zestawiano proporcje posiadanych i brakujących wyników dotyczących PROs zgodnie z grupą leczenia, wyjściowo oraz w kolejnych punktach kontrolnych podczas fazy leczenia. Badacze cenzorowali pacjentów, którzy nie mieli wyjściowej oceny lub jakiegokolwiek pomiaru następującego później.

Dla każdego PRO dopasowano model mieszany z powtarzanimi pomiarami, za pomocą którego estymowano średnie wyniki podczas każdej zaplanowanej wizyty w trakcie leczenia. We wcześniej zdefiniowanej (*prespecified*) analizie średniej punktacji podskali nie stosowano formalnych testów statystycznych, ale statystyki opisowe, które cenzorowano w momencie otrzymania kolejnej terapii zatwierdzonej w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po zakończeniu APA + ADT lub PBO + ADT (dane dotyczące okresu leczenia kolejnymi terapiami nie były interpretowane, gdyż mniej niż 20 pacjentów pozostało w grupie PBO + ADT).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat średnich zmian punktacji analizowanych kwestionariuszy ogółem, jak i poszczególnych ich podskal, między włączeniem a cyklem 29. (29. miesiącem badania; około 25,8 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii). Dodatkowo, celem przeprowadzenia analizy wrażliwości w porównaniu pośrednim z próbą *PROSPER*, przedstawiono informacje ze zbliżonych okresów obserwacji, tj. między włączeniem a cyklem 21 oraz między włączeniem a cyklem 25 – rezultaty te zamieszczono w załączniku.

Tabela 22. Ocena jakości życia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 179 dla cyklu 29., N = 373 dla cyklu 21. i N = 274 dla cyklu 25)	PBO + ADT (N = 44 dla cyklu 29., N = 99 dla cyklu 21. i N = 62 dla cyklu 25.)	MD (95% CI)*
	średnia zmiana (SD*)		
Cykl 29.			
Kwestionariusz FACT¹			
FACT-P ogółem	-0,99 (13,11)	-3,29 (13,07)	2,30 (-2,01; 6,61) p = 0,2959
FACT-G ogółem	-0,95 (10,03)	-2,85 (10,08)	1,90 (-1,42; 5,22) p = 0,2622
podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (3,08)	-1,45 (3,05)	0,50 (-0,51; 1,51) p = 0,3309
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (4,01)	-0,84 (4,05)	0,70 (-0,63; 2,03) p = 0,3034
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (2,94)	0,17 (2,98) ²	0,65 (-0,34; 1,64) p = 0,1979
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (4,15)	-1,35 (4,18)	0,79 (-0,59; 2,17) p = 0,2607
podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (4,55)	-0,63 (4,64)	0,71 (-0,81; 2,23) p = 0,3613
podskala związana z bólem	0,04 (2,68)	-0,77 (2,65)	0,81 (-0,07; 1,69) p = 0,0699
EQ-5D-3L			
VAS	1,44 (11,51) ³	0,26 (11,48) ³	1,18 (-2,65; 5,01) p = 0,5461
HUI	-0,01 (0,10) ⁴	-0,06 (0,12) ⁴	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0232

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przedstawiono wyniki dla analizy głównej, w której FACT-P był oceniany, jeśli na co najmniej 1 pytanie tego kwestionariusza chory udzielił odpowiedzi; autorzy publikacji podali, że analizy wrażliwości (z uwzględnieniem przynajmniej 80% odsetka udzielonych odpowiedzi dla łącznego wyniku FACT-P i FACT-G oraz 50% dla wyników poszczególnych domen skali FACT-P) dały podobne wyniki;

2 dla N = 43;

3 odpowiednio N = 175 w grupie APA + ADT i N = 43 w grupie PBO + ADT;

4 odpowiednio N = 162 w grupie APA + ADT i N = 34 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;

5 dla N = 372;

6 dla N = 97;

7 dla N = 370;

8 dla N = 96;

9 odpowiednio N = 364 w grupie APA + ADT i N = 99 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;

10 odpowiednio N = 339 w grupie APA + ADT i N = 81 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;

11 dla N = 273;

12 dla N = 60;

13 dla N = 61;

14 odpowiednio N = 268 w grupie APA + ADT i N = 62 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;

15 odpowiednio N = 249 w grupie APA + ADT i N = 51 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badacze podali w publikacji, że począwszy od 11. cyklu obserwowano numerycznie większe pogorszenie w ocenie jakości życia (w ramach analizy średnich zmian punktacji FACT-P, FACT-G, poszczególnych podskal FACT-P oraz EQ-5D-3L) wśród pacjentów z grupy placebo w porównaniu do chorych otrzymujących apalutamid. Różnice obserwowane między grupami w 29. cyklu leczenia nie były jednak istotne statystycznie w większości ocenianych parametrów określających jakość życia pacjentów – jedynie w ocenie EQ-5D-3L HUI, w ramach obliczeń wykonanych przez autorów niniejszego raportu, stwierdzono istotnie większe pogorszenie tego parametru w grupie placebo, MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), p = 0,0232.

Autorzy próby podkreślili, że punktacja ogólna i poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P, jak i EQ-5D-3L utrzymała się na podobnym poziomie na początku badania, jak i w 29. cyklu – zarówno w grupie APA + ADT, jak i PBO + ADT (obserwowana różnica względem obliczeń autorów niniejszego raportu może wynikać z faktu, że dane na temat EQ-5D-3L HUI odczytano z wykresu, co wiąże się z mniejszą dokładnością). Ogółem autorzy publikacji wskazali, że wyniki oceny kwestionariusza FACT-P oraz jego podskali, a także kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na utrzymywanie się jakości życia pacjentów leczonych apalutamidem od początku badania aż do 29. cyklu. Podkreślono, że średnie wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów nie różniły się między APA + ADT vs PBO + ADT. Obserwowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych (wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów) wskazują, że pogorszenie jakości życia było bardziej widoczne w grupie kontrolnej próby.

Dodatkowo w publikacji *Saad 2018* przedstawiono informacje na temat punktacji kwestionariusza FACT-P, jak i jego poszczególnych podskal, u 341 pacjentów, u których rozwinęły się przerzuty odległe (*distant metastases*). Badacze zaznaczyli, że nie stwierdzono istotnych różnic między APA + ADT i PBO + ADT w poszczególnych punktacjach aż do 12 miesięcy po rozwinięciu takich przerzutów. Szczegółowe dane zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 23. Ocena jakości życia na podstawie FACT-P u pacjentów z przerzutami odległymi, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT			PBO + ADT			MD (95% CI)* (po rozwinięciu przerzutów)
	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 175)	średnia punktacja przed rozwi- nięciem przerzutów (SE) (N = 175)	Średnia punktacja po rozwinięciu przerzutów (SD* ¹) (N = 157)	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 190)	średnia punktacja przed rozwi- nięciem przerzutów (SE) (N = 191)	Średnia punktacja po rozwinięciu przerzutów (SD* ¹) (N = 184)	

Punkt końcowy	APA + ADT			PBO + ADT			MD (95% CI)* (po rozwinięciu przerzutów)
	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 175)	średnia punktacja przed rozwi- nięciem przerzutów (SE) (N = 175)	Średnia punktacja po rozwinięciu przerzutów (SD* ¹) (N = 157)	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 190)	średnia punktacja przed rozwi- nięciem przerzutów (SE) (N = 191)	Średnia punktacja po rozwinięciu przerzutów (SD* ¹) (N = 184)	
FACT-P ogółem	115,9 (1,5)	117,9 (1,4)	112,5 (23,81)	119,3 (1,3)	117,9 (1,3)	114,5 (21,70)	-2,00 (-6,87; 2,87) p = 0,4207
FACT-G ogółem	83,5 (1,1)	84,4 (1,0)	80,7 (16,29)	84,8 (1,0)	84,1 (1,0)	81,8 (14,92)	-1,10 (-4,44; 2,24) p = 0,5183
podskala dobrostanu fizycznego	24,5 (0,3)	24,0 (0,3)	22,9 (5,01)	25,1 (0,2) ³	24,4 (0,2)	23,5 (4,07)	-0,60 (-1,58; 0,38) p = 0,2300
podskala dobrostanu społecznego i ro- dzinnego	21,3 (0,4)	21,4 (0,4)	21,1 (5,01)	21,3 (0,4) ³	20,9 (0,4)	21,0 (5,43)	0,10 (-1,01; 1,21) p = 0,8597
podskala dobrostanu emocjonalnego	18,0 (0,3) ²	18,8 (0,3)	18,0 (5,01)	18,4 (0,3)	19,0 (0,3)	18,2 (4,07)	-0,20 (-1,18; 0,78) p = 0,6891
podskala dobrostanu funkcjonalnego	20,0 (0,4) ²	20,3 (0,4)	19,1 (6,26)	20,3 (0,4)	20,0 (0,4)	19,5 (5,43)	-0,40 (-1,65; 0,85) p = 0,5321
podskala raka gru- czołu krokowego	32,6 (0,5) ²	33,6 (0,5)	32,0 (7,52)	34,5 (0,5)	33,8 (0,4)	32,8 (6,78)	-0,80 (-2,33; 0,73) p = 0,3057
podskala związana z bólem	12,5 (0,3)	12,9 (0,2)	12,1 (3,76)	13,3 (0,3)	12,9 (0,2)	12,5 (4,07)	-0,40 (-1,23; 0,43) p = 0,3459

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przeliczono tylko te wartości SE, które wykorzystano w analizie różnic między grupami;

2 dla N = 174;

3 dla N = 189.

Ponadto badacze przedstawili także dane odnośnie punktacji kwestionariusza FACT-P, jak i jego poszczególnych podskal, u 60 pacjentów, u których stwierdzono progresję objawów choroby. Wskazali oni, że punktacja była podobna między grupami po tej progresji, co potwierdzają obliczenia wykonane przez autorów niniejszego raportu. Informacje z badania zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Ocena jakości życia na podstawie FACT-P u pacjentów z progresją objawów choroby, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT			PBO + ADT			MD (95% CI)* (po progresji obja- wów choroby)
	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 64)	średnia punktacja przed pro- gresją obja- wów choro- by (SE) (N = 64)	Średnia punktacja po progresji objawów choroby (SD* ¹) (N = 30)	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 63)	średnia punktacja przed pro- gresją obja- wów choro- by (SE) (N = 63)	Średnia punktacja po progresji objawów choroby (SD* ¹) (N = 30)	

Punkt końcowy	APA + ADT			PBO + ADT			MD (95% CI)* (po progresji objawów choroby)
	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 64)	średnia punktacja przed progresją objawów choroby (SE) (N = 64)	Średnia punktacja po progresji objawów choroby (SD* ¹) (N = 30)	średnia punktacja początkowa (SE) (N = 63)	średnia punktacja przed progresją objawów choroby (SE) (N = 63)	Średnia punktacja po progresji objawów choroby (SD* ¹) (N = 30)	
FACT-P ogółem	115,2 (2,5)	117,0 (2,4)	108,6 (20,27)	117,8 (2,0)	114,5 (2,2)	105,6 (23,55)	3,00 (-8,12; 14,12) p = 0,5969
FACT-G ogółem	84,4 (1,9)	84,2 (1,7)	78,6 (15,88)	85,2 (1,5)	82,6 (1,7)	75,3 (18,62)	3,30 (-5,46; 12,06) p = 0,4602
podskala dobrostanu fizycznego	24,2 (0,5)	23,5 (0,4)	20,8 (4,38)	24,8 (0,4)	24,0 (1,0)	21,3 (5,3) ²	-0,50 (-3,01; 2,01) p = 0,6963
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	22,1 (0,8)	21,9 (0,6)	22,9 (4,38)	21,3 (0,5)	20,4 (0,6)	20,8 (6,02)	2,10 (-0,56; 4,76) p = 0,1223
podskala dobrostanu emocjonalnego	18,2 (0,5)	19,0 (0,5)	17,4 (4,93)	18,5 (0,4)	18,9 (0,4)	18,2 (4,93)	-0,80 (-3,29; 1,69) p = 0,5297
podskala dobrostanu funkcjonalnego	19,8 (0,7)	19,8 (0,7)	17,8 (6,02)	20,7 (0,6)	19,8 (0,6)	18,3 (5,48)	-0,50 (-3,41; 2,41) p = 0,7366
podskala raka gruczołu krokowego	31,3 (0,8) ³	32,8 (0,8)	30,0 (6,57)	32,6 (0,8)	32,3 (0,7)	30,3 (7,12)	-0,30 (-3,77; 3,17) p = 0,8653
podskala związana z bólem	11,6 (0,4)	12,0 (0,4)	10,3 (3,83)	12,9 (0,4)	12,6 (0,4)	11,3 (4,38)	-1,00 (-3,08; 1,08) p = 0,3465

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 przeliczono tylko te wartości SE, które wykorzystano w analizie różnic między grupami;

2 N = 29;

3 N = 63.

Dodatkowo autorzy badania *SPARTAN* przedstawili ocenę występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi na dwa pytania kwestionariusza FACT-P: „Martwię się o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem”/„*I am bothered by side-effects of treatment*” oraz „Jestem pozbawiony energii”/„*I have lack of energy*”. W przypadku pierwszego, odpowiedź „wcale/not at all” w grupie apalutamidu występowała u od 60% (384/635) pacjentów w cyklu 9. do 78% (588/757) chorych na początku badania, a w grupie placebo u od 64% (234/365) chorych w cyklu 4. do 79% (27/34) w cyklu 29. Z kolei w przypadku drugiego pytania odpowiedzi „dość lub bardzo mocno/*quite a bit or very much*” odnotowano w grupie apalutamidu u od 9% (15/163) pacjentów w cyklu 29. do 17% (124/753) chorych w cyklu 3, a w grupie placebo u od 7% (15/216) pacjentów w cyklu 11. do 13% (7/53) w cyklu 25. Dla obu pytań rozkład poszczególnych odpowiedzi oraz zmian od wartości wyjściowych (brak zmian, poprawa, pogorszenie) był porównywalny między grupami wyodrębnionymi w badaniu.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w próbie SPARTAN przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

Informacje na temat częstości występowania poszczególnych kategorii ogólnych AEs zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Ogólne kategorie AEs, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Ogólne AEs	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem				
Jakikolwiek stopień nasilenia	775 (96,5%)	371 (93,2%)	1,04 (1,01; 1,07) p = 0,0213	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 31 (17; 193) p = 0,0200
3-4 stopień nasilenia	362 (45,1%)	136 (34,2%)	1,32 (1,13; 1,54) p = 0,0005	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 10 (6; 20) p = 0,0002
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	199 (24,8%)	92 (23,1%)	1,07 (0,86; 1,33) p = 0,5275	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5224
AEs prowadzące do zakończenia leczenia				
data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	85 (10,6%)	28 (7,0%)	1,50 (1,00; 2,27) p = 0,0507	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0346
data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. ¹	102 (12,7%*)	27 (6,7%*)	1,87 (1,25; 2,81) p = 0,0025	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (11; 40) p = 0,0006
AEs związane ze zgonem	10 (1,2%)	1 (0,3%)	4,96 (0,64; 38,58) p = 0,1263	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0325

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019*.

Ryzyko występowania jakichkolwiek, jak i 3-4 stopnia nasilenia AEs ogółem było istotnie większe podczas terapii apalutamidem w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), NNH = 31 (95% CI: 17; 193), p = 0,0213 i RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), NNH = 10 (95% CI: 6; 20), p = 0,0005. W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 17 maja 2018 r.) także ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs było istotnie większe w grupie APA + ADT, RR = 1,87 (95% CI: 1,25; 2,81), NNH = 17 (95% CI: 11; 40), p = 0,0006. W przypadku ciężkich AEs oraz zdarzeń niepożądanych związanych ze zgonem nie stwierdzono znamienych różnic między grupami.

5.5.2 AEs występujące u $\geq 15\%$ pacjentów

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne AEs (przedstawiono jedynie te zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 15% pacjentów).

Tabela 26. Poszczególne AEs, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Ogólne AEs	APA + ADT (N = 803); n (%); liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	PBO + ADT (N = 398); n (%); liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek stopień nasilenia				
Zmęczenie ¹	244 (30,4%); 32,3	84 (21,1%); 27,2	1,44 (1,16; 1,79) p = 0,0010	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 11 (7; 25) p = 0,0004
Nadciśnienie tętnicze	199 (24,8%); 36,3	79 (19,8%); 38,7	1,25 (0,99; 1,57) p = 0,0600	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0497
Wysypka ¹	191 (23,8%); 29,6	22 (5,5%); 8,3	4,30 (2,81; 6,58) p < 0,0001	0,18 (0,15; 0,22) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Biegunka	163 (20,3%); 21,6	60 (15,1%); 22,6	1,35 (1,03; 1,76) p = 0,0311	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 20 (11; 136) p = 0,0224
Nudności ²	145 (18,1%); 15,8	63 (15,8%); 20,4	1,14 (0,87; 1,49) p = 0,3395	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3281
Spadek masy ciała	129 (16,1%); 18,3	25 (6,3%); 10,5	2,56 (1,70; 3,86) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001
Ból stawów ²	128 (15,9%); 14,7	30 (7,5%); 8,0	2,11 (1,45; 3,09) p = 0,0001	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 21) p < 0,0001
Upadki (<i>falls</i>) ¹	125 (15,6%); 13,6	36 (9,0%); 10,0	1,72 (1,21; 2,44) p = 0,0024	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (10; 37) p = 0,0007
3-4 stopień nasilenia				
Zmęczenie ¹	7 (0,9%); bd.	1 (0,3%); bd.	3,47 (0,43; 28,10) p = 0,2438	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1330
Nadciśnienie tętnicze	115 (14,3%); bd.	47 (11,8%); bd.	1,21 (0,88; 1,67) p = 0,2335	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,2172
Wysypka ¹	42 (5,2%); bd.	1 (0,3%); bd.	20,82 (2,88; 150,70) p = 0,0026	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (16; 30) p < 0,0001
Biegunka	8 (1,0%); bd.	2 (0,5%); bd.	1,98 (0,42; 9,29) p = 0,3852	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3219
Spadek masy ciała	9 (1,1%);	1 (0,3%);	4,46 (0,57; 35,09)	0,01 (0,00; 0,02)

Ogólne AEs	APA + ADT (N = 803); n (%); liczba zda- rzeń/100 pacjento-lat	PBO + ADT (N = 398); n (%); liczba zda- rzeń/100 pacjento-lat	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	bd.	bd.	p = 0,1553	p = 0,0524
Upadki (<i>falls</i>) ¹	14 (1,7%); bd.	3 (0,8%); bd.	2,31 (0,67; 8,00) p = 0,1854	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1182

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 uznane przez badaczy za związane z prowadzonym leczeniem;

2 nie stwierdzono przypadków tych AEs w 3-4 stopniu nasilenia.

W przypadku AEs występujących u co najmniej 15% chorych bez względu na stopień nasilenia około 1,5 razy częściej u pacjentów leczonych APA + ADT w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej występowały zmęczenie i biegunka, RR = 1,44 (95% CI: 1,16; 1,79), NNH = 11 (95% CI: 7; 25), p = 0,0010 i RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), NNH = 20 (95% CI: 11; 136), p = 0,0311. Z kolei ponad dwukrotnie, istotne większe ryzyko wystąpienia podczas terapii apalutamidem dotyczyło spadku masy ciała, bólu stawów oraz upadków, odpowiednio RR = 2,56 (95% CI: 1,70; 3,86), NNH = 11 (95% CI: 8; 16), p < 0,0001, RR = 2,11 (95% CI: 1,45; 3,09), NNH = 12 (95% CI: 9; 21), p = 0,0001 i RR = 1,72 (95% CI: 1,21; 2,44), NNH = 16 (95% CI: 10; 37), p = 0,0024. Największą różnicę w grupie APA + ADT w porównaniu do placebo odnotowano dla wysypki, której ryzyko wystąpienia było znamienne, blisko 4,5 razy większe, RR = 4,30 (95% CI: 2,81; 6,58), NNH = 6 (95% CI: 5; 7), p < 0,0001.

Natomiast w analizie poszczególnych AEs w 3-4 stopniu nasilenia istotne różnice między grupami odnotowano tylko dla wysypki – RR = 20,82 (95% CI: 2,88; 150,70), NNH = 13 (95% CI: 9; 23), p = 0,0002.

Ponadto w badaniu podano, że wysypka skórna związana z apalutamidem miała przede wszystkim charakter plamisty lub plamisto-grudkowy. Nie odnotowano żadnej toksycznej martwicy naskórka czy zespołu Stevensa-Johnsona. W grupie APA + ADT wysypka skórna doprowadziła do zakończenia leczenia u 2,4% pacjentów, zmniejszenia dawki u 2,7% chorych, a przerwania dawkowania u 6,8% pacjentów, natomiast w grupie PBO + ADT u odpowiednio 0%, 0,3% i 1,3% pacjentów (na podstawie obliczeń przez autorów raportu stwierdzono, że różnice między grupami były znamienne, odpowiednio RR = 19,35 (95% CI: 1,17; 319,73), NNH = 43 (95% CI: 29; 81), p = 0,0384, RR = 10,90 (95% CI: 1,48; 80,60), NNH = 41 (95% CI: 27; 80), p = 0,0192 i RR = 5,45 (95% CI: 2,20; 13,51), NNH = 18 (95% CI: 14; 29), p < 0,0001). W ramach leczenia wysypki stosowano miejscowe kortykosteroidy, ustne leki antyhistaminowe, kortykosteroidy ogólnoustrojowe, przerwanie prowadzonej terapii oraz redukcja jej dawki. Mediana czasu do wystąpienia wysypki po rozpoczęciu leczenia wynosiła 82 dni, zaś dla ustąpienia objawów 60 dni (u 80,6% chorych).

5.5.3 AEs specjalnego zainteresowania

Tabela poniżej przedstawia AEs specjalnego zainteresowania z badania *SPARTAN*. Biorąc pod uwagę jakikolwiek stopień nasilenia, istotnie częściej podczas terapii apalutamidem w porównaniu do placebo występowały złamania i niedoczynność tarczycy, odpowiednio RR = 1,79 (95% CI: 1,18; 2,72), NNH = 20 (95% CI: 12; 54), p = 0,0021 i RR = 4,03 (95% CI: 1,95; 8,31), NNH = 17 (95% CI: 12; 27), p = 0,0002. Znamienne wyższe ryzyko stwierdzono również w przypadku złamań w 3-4 stopniu nasilenia, RR = 3,63 (95% CI: 1,09; 12,07), NNH = 51 (95% CI: 30; 175), p = 0,0351.

Tabela 27. AEs specjalnego zainteresowania, badanie *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803); n (%); liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	PBO + ADT (N = 398); n (%); liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek stopień nasilenia				
Złamania ^{1,2}	94 (11,7%); 10,5	26 (6,5%); 7,8	1,79 (1,18; 2,72) p = 0,0062	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 20 (12; 54) p = 0,0021
Zawroty głowy	75 (9,3%); 7,7	25 (6,3%); 6,6	1,49 (0,96; 2,30) p = 0,0748	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0547
Niedoczynność tarczycy ^{1,3}	65 (8,1%); 7,6	8 (2,0%); 2,2	4,03 (1,95; 8,31) p = 0,0002	0,06 (0,04; 0,08) NNH = 17 (12; 27) p < 0,0001
Zaburzenia umysłowe ⁴	41 (5,1%); 3,9	12 (3,0%); 3,4	1,69 (0,90; 3,19) p = 0,1023	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0707
Napady padaczkowe (seizures) ¹	2 (0,2%); 0,2	0 (0,0%); 0	2,48 (0,12; 51,56) p = 0,5571	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3462
3-4 stopień nasilenia				
Złamania ¹	22 (2,7%)	3 (0,8%)	3,63 (1,09; 12,07) p = 0,0351	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 51 (30; 175) p = 0,0059
Zawroty głowy	5 (0,6%)	0 (0,0%)	5,46 (0,30; 98,48) p = 0,2501	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0674

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 uznane przez badaczy za związane z prowadzonym leczeniem;

2 autorzy podali, że terapia deprywacji androgenów wiąże się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości i większym ryzykiem złamań klinicznych i jak zaznaczyli leczenie apalutamidem wydaje się dodatkowo zwiększać ryzyko złamań u mężczyzn otrzymujących długotrwałą ADT;

3 obserwowano jedynie przypadki niedoczynności tarczycy w 1 lub 2 stopniu nasilenia; w grupie APA + ADT doprowadziła ona do zakończenia leczenia u 1 pacjenta, zmniejszenia dawki u 1 chorego, a przerwania dawkowania nie odnotowano, natomiast w grupie PBO + ADT nie obserwowano żadnego z poniższych zdarzeń z powodu niedoczynności tarczycy (na podstawie obliczeń przez autorów raportu nie stwierdzono istotnych różnic między grupami; niedoczynność tarczycy u pacjentów leczonych APA + ADT pogorszyła się u chorych otrzymujących już terapię zastępczą tarczycy; mediana dni do pierwszego podwyższenia aktywności hormonów tarczycy wyniosła w grupie apalutamidu 113 dni;

4 obejmowały: zaburzenia uwagi, pogorszenia pamięci, zaburzenia poznawcze i amnezję.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Small 2019* oraz posterze do niego odnaleziono informacje o AEs specjalnego zainteresowania w grupie APA + ADT w dłuższym okresie obserwacji (z datą odcięcia danych 17 maja 2018 r.). Autorzy podkreślili, że w rocznym dodatkowym okresie obserwacji nie odnotowano znaczących (*substantial*) zmian w częstości występowania poszczególnych zdarzeń. Szczegółowe dane przedstawia kolejna tabela.

Tabela 28. AEs specjalnego zainteresowania po dodatkowym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 17 maja 2018 r.), badanie SPARTAN; APA + ADT.

Punkt końcowy	Liczba chorych (%)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat (dodatkowy rok obserwacji ¹ vs główna data odcięcia danych ²)
AEs 4. lub 5. stopień nasilenia	0 (0%)	-
AEs 3. stopnia nasilenia		
Wysypka	42 (5,2%)	3,1 vs 4,2
Upadki (<i>falls</i>)	19 (2,4%)	1,2 vs 1,2
Złamania	25 (3,1%)	1,7 vs 2,1
Niedoczynność tarczycy	0 (0%)	-
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	0 (0%)	-
AEs 1. lub 2. stopnia nasilenia		
Niedoczynność tarczycy	76 (9,5%)	6,3 vs 7,6
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	2 (0,2%)	0,1 vs 0,2

1 1591 pacjento-lat obserwacji;

2 1160 pacjento-lat obserwacji.

5.5.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Kolejna tabela przedstawia informacje na temat liczby i odsetka chorych ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia (autorzy publikacji przedstawili wyłącznie AEs występujące u $\geq 5\%$ chorych) – tylko w przypadku wysypki ryzyko przerwania leczenia było istotnie, blisko 20-krotnie wyższe podczas terapii apalutamidem w odniesieniu do placebo, RR = 19,35 (95% CI: 1,17; 319,73), NNH = 43 (95% CI: 29; 81), $p = 0,0384$. Dodatkowo w badaniu

Tabela 29. AEs prowadzące do przerwania leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	19 (2,4%)	0 (0,0%)	19,35 (1,17; 319,73) p = 0,0384	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 43 (29; 81) p < 0,0001
Zmęczenie	8 (1,0%)	1 (0,3%)	3,97 (0,50; 31,59)	0,01 (0,00; 0,02)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,1933	p = 0,0839
Posocznica	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Zawroty głowy	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,25 (0,02; 2,72) p = 0,2541	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3143
Wodonercze	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143
Zatrzymanie moczu	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.5 Zakończenie leczenia z innych powodów

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z innych powodów niż zdarzenia niepożądane. Częstość zakończenia leczenia z powodu progresji choroby, jak i wycofania zgody była znamiennej mniejsza podczas terapii APA + ADT vs PBO + ADT, odpowiednio RR = 0,37 (95% CI: 0,31; 0,43), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 i RR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97), NNH = 28 (95% CI: 15; 1190), p = 0,0447. Wyniki były istotny także w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 30. Inne przyczyny zakończenia leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Zakończenie leczenia z powodu	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Progresji choroby	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	155 (19,3%)	210 (52,8%)	0,37 (0,31; 0,43) p < 0,0001	-0,33 (-0,39; -0,28) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
	data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. ¹	219 (27,3%*)	237 (59,5%*)	0,46 (0,40; 0,53) p < 0,0001	-0,32 (-0,38; -0,27) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Wycofanie zgody	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	56* (7,0%)	42* (10,6%)	0,66 (0,45; 0,97) p = 0,0334	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (15; 1190) p = 0,0447
	data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. ¹	66 (8,2%*)	49 (12,3%*)	0,67 (0,47; 0,95) p = 0,0235	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 25 (13; 289) p = 0,0322

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019*.

5.5.6 AEs prowadzące do redukcji dawki

Dla częstości większości AEs prowadzących do zmniejszenia dawki (autorzy publikacji przedstawili wyłącznie AEs występujące u $\geq 5\%$ chorych) nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi gru-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

pami. Tylko ryzyko występowania wysypki prowadzącej do zredukowania dawki było istotnie większe u chorych z grypy APA + ADT w odniesieniu do PBO + ADT, RR = 10,90 (95% CI: 1,48; 80,60), NNH = 41 (95% CI: 27; 80), p = 0,0192.

Tabela 31. AEs prowadzące do przerwania leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	22 (2,7%)	1 (0,3%)	10,90 (1,48; 80,60) p = 0,0192	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 41 (27; 80) p < 0,0001
Zmęczenie	14 (1,7%)	0 (0,0%)	14,39 (0,86; 240,64) p = 0,0635	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0005
Biegunka	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Ból brzucha	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,25 (0,02; 2,72) p = 0,2541	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3143

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.7 AEs prowadzące do przerwania dawkowania

W większości przypadków AEs prowadzących do przerwania dawkowania nie stwierdzono istotnych różnic między grupami wyróżnionymi w badaniu SPARTAN (autorzy publikacji przedstawili wyłącznie AEs występujące u $\geq 5\%$ chorych). Tylko ryzyko występowania wysypki i zmęczenia, które prowadziły do przerwania dawkowania, było blisko 5,5 i 4,5 razy większe podczas terapii APA + ADT w odniesieniu do PBO + ADT, odpowiednio RR = 5,45 (95% CI: 2,20; 13,51), NNH = 18 (95% CI: 14; 29), p = 0,0002 i RR = 4,46 (95% CI: 1,04; 19,13), NNH = 58 (95% CI: 34; 200), p = 0,0059.

Tabela 32. AEs prowadzące do przerwania dawkowania, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	55 (6,8%)	5 (1,3%)	5,45 (2,20; 13,51) p = 0,0002	0,06 (0,04; 0,08) NNH = 18 (14; 29) p < 0,0001
Biegunka	19 (2,4%)	5 (1,3%)	1,88 (0,71; 5,01) p = 0,2044	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1517
Zmęczenie	18 (2,2%)	2 (0,5%)	4,46 (1,04; 19,13) p = 0,0441	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 58 (34; 200) p = 0,0059
Nudności	12 (1,5%)	4 (1,0%)	1,49 (0,48; 4,58) p = 0,4895	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4572
Nadciśnienie tętnicze	10 (1,2%)	3 (0,8%)	1,65 (0,46; 5,97)	0,00 (-0,01; 0,02)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,4437	p = 0,4000
Krwimocz	9 (1,1%)	2 (0,5%)	2,23 (0,48; 10,27) p = 0,3033	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2285
Wymioty	9 (1,1%)	4 (1,0%)	1,12 (0,35; 3,60) p = 0,8553	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8526
Utrata apetytu	7 (0,9%)	0 (0,0%)	7,44 (0,43; 130,01) p = 0,1689	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0227
Gorączka	7 (0,9%)	0 (0,0%)	7,44 (0,43; 130,01) p = 0,1689	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0227
Zatrzymanie moczu	7 (0,9%)	4 (1,0%)	0,87 (0,26; 2,95) p = 0,8196	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8236
Astenia	6 (0,7%)	0 (0,0%)	6,45 (0,36; 114,23) p = 0,2036	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0391
Migotanie przedsionków	6 (0,7%)	2 (0,5%)	1,49 (0,30; 7,33) p = 0,6261	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6002
Świąd	6 (0,7%)	0 (0,0%)	6,45 (0,36; 114,23) p = 0,2036	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0391
Ból głowy	5 (0,6%)	0 (0,0%)	5,46 (0,30; 98,48) p = 0,2501	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0674
Wodonercze	5 (0,6%)	4 (1,0%)	0,62 (0,17; 2,29) p = 0,4736	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5037
Zawroty głowy	4 (0,5%)	1 (0,3%)	1,98 (0,22; 17,68) p = 0,5398	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4845
Refluks żołądkowo- przełykowy	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Hiperkaliemia	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Hiponatremia	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Zakażenie dróg moczowych	4 (0,5%)	5 (1,3%)	0,40 (0,11; 1,47) p = 0,1661	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2147
Zapalenie układu moczowe- go (<i>urosepsis</i>)	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4,47 (0,24; 82,75) p = 0,3150	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1163
Ból brzucha	3 (0,4%)	3 (0,8%)	0,50 (0,10; 2,44) p = 0,3886	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4322
Ostre uszkodzenie nerek	3 (0,4%)	2 (0,5%)	0,74 (0,12; 4,43) p = 0,7448	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7559
Ból górnej części brzucha	2 (0,2%)	4 (1,0%)	0,25 (0,05; 1,35) p = 0,1063	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1538
Duszności	2 (0,2%)	2 (0,5%)	0,50 (0,07; 3,51) p = 0,4819	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5218
Wirusowy nieżyt żołądka	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,25 (0,02; 2,72)	0,00 (-0,01; 0,00)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
i jelit			p = 0,2541	p = 0,3143
Niedrożność dróg moczowych	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,25 (0,02; 2,72) p = 0,2541	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3143
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143
Grypa	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143
Bezsenność	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143
Złamanie żeber	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.8 Zgony

Informacje na temat zgonów oraz ich przyczyn z badania SPARTAN zebrano w poniższej tabeli. W żadnym z analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między APA + ADT a PBO + ADT.

Tabela 33. Zgony oraz poszczególne AEs prowadzące do zgonów, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie zgony w okresie do 28 dni od podania ostatniej dawki leku ¹	10 (1,2%)	1 (0,3%)	4,96 (0,64; 38,58) p = 0,1263	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0325
Zgony z powodu AEs	7 (0,9%)	1 (0,3%)	3,47 (0,43; 28,10) p = 0,2438	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1330
Zgony z powodu raka gruczołu krokowego	3 (0,4%)	0 (0,0%)	3,47 (0,18; 67,09) p = 0,4097	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2008
AEs związane ze zgonem	10 zdarzeń	1 zdarzenie	-	-
Ostry zawał serca	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,46) p = 0,8073	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5938
Zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	1 (0,1%)	1 (0,3)	0,50 (0,03; 7,90) p = 0,6193	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6510
Krwotok mózgowy	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,46) p = 0,8073	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5938
Zawał serca	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,46) p = 0,8073	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5938
Niewydolność wielonarządowa	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,46) p = 0,8073	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5938
Zapalenie płuc	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,46)	0,00 (0,00; 0,01)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,8073	p = 0,5938
Rak prostaty	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2,48 (0,12; 51,56) p = 0,5571	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3462
Posocznica	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2,48 (0,12; 51,56) p = 0,5571	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3462

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 nie stwierdzono zgonów z przyczyn innych niż wymienione w kolejnych dwóch wierszach.

6 Apalutamid – badania bez randomizacji

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne 2 fazy *ARN-509-001* (publikacja *Smith 2016*). Badanie *ARN-509-001* (NCT01171898) było próbą kliniczną 1/2 fazy u pacjentów z CRPC. Część pierwsza badania (obejmująca fazę 1) została ukończona w maju 2012 roku, oceniano w niej bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę, farmakodynamikę i aktywność przeciwnowotworową apalutamidu u chorych na mCRPC. Następnie włączano chorych do części drugiej badania (próba kliniczna fazy 2), w trzech różnych kohortach: chorych na nmCRPC – kohorta oceniana w raporcie (wyniki tej części opisano w publikacji *Smith 2016*), a także chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej octanem abirateronu lub po niepowodzeniu leczenia octanem abirateronu – obydwie kohorty nie uwzględnione w niniejszym raporcie (nieodpowiednia populacja). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach klinicznych na terenie USA.

Tabela 34. Charakterystyka metodyki badania *ARN-509-001*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ARN-509-001</i> (<i>Smith 2016</i>) NCT01171898	IID – Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne 2 fazy	1. + 2. + 3. + 4. + 5. + 6. – 7. + 8. –	mediana 28,0 mies.	51	analiza skuteczności i bezpieczeństwa	wieloośrodkowe (USA)	Aragon Pharmaceuticals, Inc.

W ramach fazy 2 badania *ARN-509-001* w okresie od listopada 2011 r. do czerwca 2012 r. zrekrutowano 51 chorych na nmCRPC (publikacja *Smith 2016*). Badanie ma aktualnie status badania w toku. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę apalutamidu (z analizy skuteczności wykluczono 4 pacjentów z przerzutami obecnymi na początku badania). Dla daty odcięcia danych 31 grudnia 2014 r. mediana okresu obserwacji wyniosła 28,0 miesięcy. W tym czasie 35% chorych (18 z 51) pozostawało w badaniu. Większość osób zakończyło badanie z powodu progresji choroby (11 z 51, 22%) lub AEs (9 z 51, 18%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 26,9 miesięcy (zakres od < 1 do 37,8 mies.). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis przebiegu pacjentów.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 35. Przepływ pacjentów w badaniu *ARN-509-001* (publikacja *Smith 2016*).

Badanie <i>ARN-509-001</i> , N=51
<p>Do badania włączono 97 chorych na CRPC, w tym N=51 pacjentów wysokiego ryzyka z nmCRPC. U pozostałych chorych, N=46, występował mCRPC (n=25 nieleczonych wcześniej chemioterapią ani octanem abirateronu, a n=21 po niepowodzeniu octanu abirateronu). Chorzy z mCRPC nie byli uwzględnieni w niniejszej analizie (nieodpowiednia populacja).</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci z chorobą nieprzerzutową (nmCRPC): N=47 (z analizy skuteczności wykluczono 4 pacjentów z przerzutami obecnymi na początku badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci poddani leczeniu: N=51 • Przedwczesne zakończenie leczenia: N=33 (65%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przyczyny zakończenia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgon: n=0 ▪ Utrata z obserwacji: n=1 (2%) ▪ Wycofanie zgody: n=3 (6%) ▪ Progresja choroby: n=11 (22%) <ul style="list-style-type: none"> – Progresja PSA: n=9 (18%) – Progresja radiograficzna: n=9 (18%) – Progresja kliniczna: n=2 (4%) ▪ AEs: n=9 (18%) ▪ Inne: n=9 (18%) • Kontynuacja terapii w momencie daty odciążenia danych: n=18 (35%)

nmCRPC – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów odległych;

mCRPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *ARN-509-001* włączano chorych na raka gruczołu krokowego (PC), potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie. Do części opisywanej w niniejszym raporcie (publikacja *Smith 2016*), włączano chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, bez widocznych przerzutów odległych w badaniach obrazowych (nmCRPC). Włączani chorzy musieli wykazywać stężenie testosteronu na poziomie kastracyjnym – ≤ 50 ng/dl w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączano chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów, zdefiniowanych jako stężenie PSA ≥ 8 ng/ml w okresie 3 miesięcy przed włączeniem lub czas do podwojenia stężenia PSA (PSA DT) wynoszący ≤ 10 miesięcy.

Do badania włączano chorych otrzymujących terapię deprywacji androgenów (ADT) analogiem lub inhibitorem GnRH lub po orchidektomii (kastracja chirurgiczna lub medyczna). Wcześniejsze leczenie enzalutamidem, octanem abirateronu lub ketokonazolem stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

Do badania włączano chorych w dobrym ogólnym stanie zdrowia, ze statusem wg skali ECOG 0 lub 1. Oczekiwana długość życia musiała wynosić przynajmniej 3 miesiące. Chorzy musieli mieć prawidłową

czynność serca, nerek, wątroby i szpiku kostnego, oraz skorygowany odstęp QT \leq 450 ms. Wykluczano chorych z drgawkami w wywiadzie lub stanami predysponującymi do ich wystąpienia. Stosowanie leków o znanych właściwościach wywołujących drgawki również stanowiło czynnik uniemożliwiający udział w badaniu. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji pacjentów zastosowane w badaniu *ARN-509-001*.

Tabela 36. Kryteria selekcji pacjentów do badania *ARN-509-001*.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony PC ▪ Chorzy z kohorty nmCRPC – brak widocznych w obrazowaniu przerzutów odległych (do OUN, kręgosłupa lub opon mózgowo-rdzeniowych) w ocenie centralnej (dopuszczano zajęcie węzłów chłonnych miednicznych <3 cm poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej) ▪ Stężenie testosteronu na poziomie kastracyjnym – \leq50 ng/dl w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ Chorzy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów – stężenie PSA \geq8 ng/ml w okresie 3 mies. przed włączeniem lub PSA DT \leq10 mies. 	-
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualnie trwająca terapia ADT – analogiem lub inhibitorem GnRH lub orchidektomia (kastracja chirurgiczna lub medyczna) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie enzalutamidem, octanem abirateronu lub keto-konazolem
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Status ECOG 0-1 ▪ Oczekiwana długość życia \geq3 mies. ▪ Skorygowany odstęp QT \leq450 ms ▪ Prawidłowa czynność serca, nerek, wątroby i szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drgawki w wywiadzie lub stany predysponujące do ich wystąpienia lub stosowanie leków o znanych właściwościach wywołujących drgawki

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 51 chorych na nmCRPC z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów. Mediana wieku pacjentów wyniosła 71 lat (zakres: 51-88). Przeważającą większość stanowili pacjenci rasy białej (92%). Około dwie trzecie chorych miało status sprawności ECOG równy 0, pozostali – 1. Wynik w skali Gleasona \leq 7 stwierdzono u 57% chorych, wynik pomiędzy 8 a 10 – u 35% chorych, a u 8% chorych wyniki były niedostępne. Mediana czasu od początkowej diagnozy wyniosła 119,5 miesięcy (zakres: 20-238). Mediana początkowego stężenia PSA wyniosła 10,7 ng/ml (zakres: 0,5-201,7).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wszyscy chorzy spełniali kryteria wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów – u 41% mediana stężenia PSA wynosiła ≥ 8 ng/ml, u 45% czas do podwojenia stężenia PSA wynosił 10 miesięcy lub mniej, a u 8% pacjentów występowały obydwa kryteria.

Wcześniejszą terapię hormonalną u 90% pacjentów stanowiła gonadoliberyna (LHRH), u 80% antyandrogeny, również 80% otrzymywało wcześniej bikalutamid, 12% – flutamid, a 16% – nilutamid. Pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jeden antyandrogen.

Szczegółową charakterystykę włączonej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu ARN-509-001.

Wyjściowa charakterystyka		APA+ADT, N=51
Mediana wieku (zakres) [lata]		71 (51-88)
Status ECOG, n (%)	0	39 (76%)
	1	12 (24%)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤ 7	29 (57%)
	8-10	18 (35%)
	bd.	4 (8%)
Mediana czasu od początkowej diagnozy (zakres) [mies.]		119,5 (20-238)
Mediana początkowego stężenia PSA (zakres) [ng/ml]		10,7 (0,5-201,7)
Kryteria wysokiego ryzyka przerzutów	Mediana PSA ≥ 8 ng/ml	21 (41%)
	PSA DT ≤ 10 mies.	23 (45%)
	Oba kryteria	7 (14%)
Wcześniejsza terapia hormonalna, n (%)	LHRH	46 (90%)
	Antyandrogeny [^]	41 (80%)
	Bikalutamid	41 (80%)
	Flutamid	6 (12%)
	Nilutamid	8 (16%)

[^] pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jeden antyandrogen.

6.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Produkt leczniczy Erleada jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (*ChPL Erleada 2019*). Populacja włączona do badania ARN-509-001 (publikacja *Smith 2016*) odpowiadała wskazaniu rejestracyjnemu do zastosowania apalutamidu. Z kolei w przypadku zestawienia kryteriów selek-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

cji do projektu programu lekowego z kryteriami włączenia i wykluczenia w opisywanym badaniu odnotowano w większości zgodność. Jedynie w przypadku stadium oporności na kastrację w próbie ARN-509-001 nie podano szczegółowej definicji tego stanu klinicznego. Jednak kryteria programu lekowego są pochodnymi wytycznych klinicznych i można przyjąć, że podobnie kryteria stosowali badacze przy rekrutacji chorych do próby klinicznej. Biorąc natomiast pod uwagę kryteria wykluczenia, w badaniu ARN-509-001 nie określono wymogów dotyczących wykluczenia raka gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego. Szczegółowe informacje na ten temat zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wiarygodność zewnętrzna, badanie ARN-509-001.

Kryteria selekcji do badania ARN-509-001	Kryteria projektu programu lekowego	Wiarygodność zewnętrzna
Włączenia		
histologicznie lub cytologicznie potwierdzony PC	histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego	TAK (kryterium potwierdzenia histologicznego jest bardziej wiarygodne)
brak widocznych w obrazowaniu przerzutów odległych (do OUN, kręgosłupa lub opon mózgowo-rdzeniowych) w ocenie centralnej (dopuszczano zajęcie węzłów chłonnych miednicznych <3 cm poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej)	brak przerzutów odległych	TAK (w przypadku raka gruczołu krokowego przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych definiowane są jako przerzuty odległe)
stężenie testosteronu na poziomie kastracyjnym – ≤ 50 ng/dl w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania	kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l)	TAK
nie zdefiniowano w kryteriach, ale w publikacji przedstawiono kohortę pacjentów z nmCRPC	stadium oporności na kastrację, określone na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzących do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml	TAK (w badaniu nie zdefiniowano szczególnych kryteriów rozpoznawania oporności na kastrację, ale można przypuszczać, że opierano się na obowiązujących w wytycznych kryteriach – które są zgodne z programem lekowym).
ciągła ADT – analogiem lub inhibitorem GnRH lub orchidektomia (kastracja chirurgiczna lub medyczna)	w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprivacji androgenowej, lub po kastracji chirurgicznej	TAK
chorzy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów – stężenie PSA ≥ 8 ng/ml w okresie 3 mies. przed włączeniem lub PSA DT ≤ 10 mies.	wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy	TAK
status ECOG 0-1	stan sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO -	TAK
nie zdefiniowano w kryteriach, ale zakres wieku uwzględnionych pacjentów wy-	wiek powyżej 18. roku życia	TAK

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kryteria selekcji do badania <i>ARN-509-001</i>	Kryteria projektu programu lekowego	Wiarygodność zewnętrzna
sił 51-88 lat		
Wykluczenia		
obecność przerzutów odległych	obecność przerzutów odległych -	TAK
-	rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego	Brak takich kryterium w badaniu <i>ARN-509-001</i>
prawidłowa czynność wątroby	ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh)	TAK (zapis programu lekowego zgodny z ChPL)
drgawki w wywiadzie lub stany predysponujące do ich wystąpienia lub stosowanie leków o znanych właściwościach wywołujących drgawki	napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia	TAK
prawidłowa czynność serca	niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze	TAK

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy uczestniczący w badaniu *ARN-509-001* otrzymywali apalutamid doustnie w dawce 240 mg dziennie (biologicznie efektywna dawka apalutamidu została ustalona w badaniu 1 fazy). Dodatkowo chorzy kontynuowali terapię ADT.

Apalutamid podawany był codziennie, nieprzerwanie do wystąpienia progresji choroby, zdefiniowanej jako progresja PSA lub progresja radiograficzna lub progresja kliniczna (zdarzenia kostne lub progresja bólu wymagająca interwencji). W przypadku wystąpienia AEs dozwolona była modyfikacja dawkowania, dozwolone były krótkie przerwy w stosowaniu apalutamidu albo redukcja dawki.

Informacje o procedurach stosowanych w badaniu *ARN-509-001* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 39. Opis interwencji zastosowanej w badaniu *ARN-509-001*.

Stosowana interwencja	Modyfikacja leczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamid 240 mg/dziennie p.o. + kontynuacja ADT • Biologicznie efektywna dawka apalutamidu ustalona w badaniu 1 fazy • Apalutamid podawany codziennie, nieprzerwanie do wystąpienia progresji choroby def. jako progresja PSA lub progresja radiograficzna lub progresja kliniczna (zdarzenia kostne lub progresja bólu wymagająca interwencji) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacja dawkowania (krótkie przerwy stosowania lub redukcja dawki) była dozwolona w przypadku wystąpienia AEs

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

6.4 Skuteczność kliniczna

Do badania *ARN-509-001* włączono 51 chorych na nmCRPC, jednak z analizy skuteczności wykluczono 4 pacjentów, u których na początku badania stwierdzono obecność przerzutów (publikacja *Smith 2016*). W analizie skuteczności uwzględniono 47 chorych.

6.4.1 Definicje punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź PSA w 12 tygodniu (wg kryteriów PCWG 2). Ponadto w badaniu oceniano maksymalną odpowiedź PSA oraz przeżycie wolne od przerzutów (drugorzędowe punkty końcowe).

Tabela 40. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *ARN-509-001*.

Przykładowa kolumna	Przykładowa kolumna
Odpowiedź PSA w 12 tygodniu	≥50% redukcja stężenia PSA od wartości początkowej wg kryteriów PCWG 2
Maksymalna odpowiedź PSA	maksymalna procentowa redukcja stężenia PSA (redukcja o ≥50%) w jakimkolwiek punkcie badania w stosunku do wartości początkowej
Czas do progresji PSA (TTPP)	mierzony od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji PSA, wg zmodyfikowanych kryteriów PCWG 2: wzrost stężenia PSA o ≥25% i >2 ng/ml w stosunku do wartości nadir potwierdzonej ≥3 tygodnie później lub wzrost stężenia PSA o >2 ng/ml w stosunku do wartości początkowej po 12 tygodniach
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	mierzony od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia przerzutów widocznych w obrazowaniu (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), zgodnie z kryteriami RECIST i/lub w scyntygrafii kośćca (po potwierdzonym obrazowaniu ≥6 tygodni później), potwierdzone w niezależnej ocenie centralnej

6.4.2 Odpowiedź PSA

Ocena odpowiedzi na leczenie wg stężenia PSA stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ARN-509-001*. Wystąpienie odpowiedzi PSA oceniano w 12, 24 i 36 tygodniu. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 41. Odpowiedź PSA w 12, 24 i 36 tygodniu; apalutamid; badanie *ARN-509-001*.

Odpowiedź PSA, n/N (%)	N=47
w 12 tygodniu	42/47 (89%)
w 24 tygodniu	40/47 (85%)
w 36 tygodniu	22/47 (47%)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Odpowiedź PSA w 12 tygodniu uzyskało 89% chorych, w 24 tygodniu odpowiedź stwierdzono u 85% pacjentów, natomiast w 36 tygodniu odpowiedź raportowano u 47% chorych.

6.4.3 Maksymalna odpowiedź PSA

W badaniu oceniano również częstość uzyskiwania odpowiedzi PSA (czyli maksymalną redukcję stężenia PSA o $\geq 50\%$) raportowaną w jakimkolwiek punkcie badania w stosunku do początkowego stężenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Maksymalna odpowiedź PSA; apalutamid; badanie *ARN-509-001*.

Maksymalna odpowiedź PSA	N=47
w jakimkolwiek punkcie badania	44/47 (94%)

Maksymalną odpowiedź PSA w jakimkolwiek punkcie czasowym badania uzyskało 94% chorych.

6.4.4 Czas do progresji PSA (TTPP)

Mediana czasu do progresji PSA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 43. Czas do progresji PSA (TTPP); apalutamid; badanie *ARN-509-001*.

TTPP	N=47
mediana (95% CI) [miesiące]	24,0 (16,3; NO)

NO – nie osiągnięto.

Mediana czasu do progresji PSA w badaniu *ARN-509-001* wyniosła 24,0 miesiące (95% CI: 16,3; nie osiągnięto górnej granicy).

6.4.5 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od przerzutów (MFS). Wyniki takiej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS); apalutamid; badanie *ARN-509-001*.

TTPP	N=47
mediana (95% CI) [miesiące]	NO (33,4; NO)

NO – nie osiągnięto.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

W badaniu *ARN-509-001* mediana czasu przeżycia wolnego od przerzutów nie została osiągnięta (95% CI: 33,4; nie osiągnięto górnej granicy).

6.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *ARN-509-001* analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę apalutamidu (włącznie z 4 pacjentami, u których stwierdzono obecność przerzutów na początku badania). W trakcie leczenia zdarzenia niepożądane (TEAEs) odnotowano przynajmniej raz u wszystkich pacjentów. Najczęściej występującymi TEAEs były zmęczenie (raportowane przez 61% chorych), biegunka (43%) i nudności (39%). Większość TEAEs miało nasilenie 1 lub 2 stopnia. TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, które stwierdzono u więcej niż jednego pacjenta były zmęczenie (2 chorych, 4%), nadciśnienie tętnicze (2 chorych, 4%) i czerniak (2 chorych, 4%). Wśród TEAEs związanych ze stosowanym leczeniem do najczęstszych należały zmęczenie (45%), biegunka (29%) i nudności (25%). Żadne z ciężkich TEAEs nie uznano za związane z leczeniem. Nie odnotowano przypadków drgawek, amnezji (utruty pamięci) i zaburzeń wzroku. Ból głowy i zawroty głowy odnotowano odpowiednio u 7 (14%) i 6 (12%) chorych. TEAEs w postaci upadku wystąpiły u 5 pacjentów (10%), u wszystkich o nasileniu 1 lub 2 stopnia. TEAEs skutkującymi trwałym zakończeniem leczenia były zmęczenie (2 chorych, 4%), zrosty jamy brzusznej, naciek komórek guza szpiku kostnego, rak mózgu, rak jelita grubego, zmniejszony apetyt, nadwrażliwość na leki, dysfagia, rak przełyku, kompresja korzenia nerwu, wysypka plamki (każde u 1 pacjenta, 2%) – u pacjenta mogło wystąpić jednocześnie więcej niż jedno TEAE prowadzące do zakończenia leczenia. TEAEs prowadzącymi do modyfikacji dawkowania leku były zmęczenie (2 chorych, 4%), krztuszenie się, stłuczenie, wysypka rumieniowa i wymioty (każde u 1 pacjenta, 2%). TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia odnotowano u 15 chorych (29%); biegunka była jedynym TEAE prowadzącym do przerwy w leczeniu odnotowanym u dwóch chorych (4%). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa.

Tabela 45. Częstość zdarzeń niepożądanych odnotowanych u chorych w badaniu *ARN-509-001*.

AEs	N=51	
	Bez względu na nasilenie	≥ 3 stopnia
≥ 1 TEAE	51 (100%)	21 (41%)
Ciężkie (serious) TEAEs	16 (31%)	12 (24%)
Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu TEAEs	15 (29%)	
Zmęczenie	31 (61%)	2 (4%)
– związane z leczeniem	23* (45%)	

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

AEs	N=51	
	Bez względu na nasilenie	≥3 stopnia
Biegunka	22 (43%)	1 (2%)
– związane z leczeniem	15* (29%)	
Nudności	20 (39%)	0
– związane z leczeniem	13* (25%)	
Ból stawów	11 (22%)	1 (2%)
Ból pleców	11 (22%)	0
Zaburzenia smaku	11 (22%)	0
Niedoczynność tarczycy	11 (22%)	0
Uderzenia gorąca	10 (20%)	0
Ból w kończynach	10 (20%)	1 (2%)
Kaszel	10 (20%)	0
Ból brzucha	9 (18%)	0
Zmniejszenie masy ciała	9 (18%)	0
Częstomocz	9 (18%)	0
Zaparcia	8 (16%)	0
Zapalenie nosa i gardła	8 (16%)	0
Krwiomocz	8 (16%)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8 (16%)	0
Ból głowy	7 (14%)	0
Zawroty głowy	6 (12%)	0
Nadciśnienie tętnicze	bd.	2 (4%)
Czerniak	bd.	2 (4%)

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (30%), wysypka (24% każdego stopnia i 5% stopnia 3 lub 4), zmniejszenie masy ciała (16%), ból stawów (16%) i upadki (16%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (12%) i niedoczynność tarczycy (8%).

Tabela 46. Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erleada (ChPL Erleada 2019).

Klasyfikacja układów i narządów	bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	–	niedoczynność tarczycy*	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	hipercholesterolemia, hipertryglicydemia	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	–	–	drgawki	–
Zaburzenia serca	–	–	–	wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	złamania [^] , ból stawów	–	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	–	–	–
Badania dodatkowe	zmniejszenie masy ciała	–	–	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	upadki	–	–	–

* Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójiodotyroniny;

[^] Obejmuje złamanie żebra, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie kompresyjne kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie kości stopy, złamanie biodra, złamanie kości ramiennej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie górnej kończyny, złamanie kości krzyżowej, złamanie kości dłoni, złamanie kości łonowej, złamanie panewki, złamanie kostki, złamanie kompresyjne, pęknięcie chrząstki żebrowej, złamanie kości twarzy, złamanie kończyny dolnej, złamanie osteoporotyczne, złamanie nadgarstka, złamanie awulsyjne, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości ogonowej, złamanie miednicy, złamanie kości promieniowej, złamanie mostka, złamanie przeciążeniowe, złamanie urazowe, złamanie kręgu szyjnego, złamanie szyjki kości udowej, złamanie piszczeli.

Opis wybranych działań niepożądanych:

Wysypka

Wysypka skórna związana z produktem leczniczym Erleada była najczęściej opisywana jako plamista lub plamisto-grudkowa. Wysypka obejmowała wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę uogólnioną.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

nioną, pokrzywkę, wysypkę świądową, wysypkę plamistą, zapalenie spojówek, rumień wielopostaciowy, wysypkę grudkową, złuszczenie skóry, wysypkę na narządach płciowych, wysypkę rumieniową, zapalenie jamy ustnej, wysypkę polekową, owrzodzenie jamy ustnej, wysypkę krostkową, pęcherze, grudki, pemfigoid, nadżerkę skóry i wysypkę pęcherzykową. Działania niepożądane w postaci wysypki skórnej zgłaszano u 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym Erleada. Wysypki skórne stopnia 3. (zdefiniowane jako pokrycie > 30% powierzchni ciała [BSA]) zgłaszano podczas leczenia produktem leczniczym Erleada u 5,2% pacjentów. Mediana dni do wystąpienia wysypki skórnej wynosiła 82 dni w zakresie od 1 do 994 dni. U 81% pacjentów wysypka ustąpiła z medianą 60 dni. Stosowane produkty lecznicze obejmowały miejscowe kortykosteroidy, kortykosteroidy podawane układowo i doustne leki przeciwhistaminowe. Wśród pacjentów z wysypką skórną przerwa w dawkowaniu wystąpiła u 28% pacjentów, a zmniejszenie dawki u 12%. Wysypka skórna wystąpiła ponownie u około połowy pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli leczenie. Wysypka skórna doprowadziła do przerwania leczenia produktem Erleada u 9% pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna.

Upadki i złamania

W badaniu ARN-509-003 złamanie stwierdzono u 11,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Erleada i 6,5% pacjentów otrzymujących placebo. Połowa pacjentów doświadczyła upadku w ciągu 7 dni przed wystąpieniem złamania w obu grupach terapeutycznych. Upadki odnotowano u 15,6% pacjentów leczonych produktem Erleada w porównaniu do 9,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy zgłaszano u 8,1% pacjentów leczonych produktem Erleada i 2,0% pacjentów otrzymujących placebo w oparciu o oceny tyreotropiny (TSH) co 4 miesiące. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4.

Niedoczynność tarczycy występowała u 28% pacjentów już otrzymujących terapię zastępczą w ramieniu Erleada i u 5,9% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów nieotrzymujących leczenia zastępczego tarczycy niedoczynność tarczycy wystąpiła u 5,7% pacjentów leczonych produktem Erleada i u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy jest to wskazane klinicznie należy rozpocząć terapię zastępczą tarczycy lub dostosować dawkę.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania apalutamidu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2019).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) w podsumowaniu informacji o leku Erleada stwierdzono, że najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u więcej niż 1 na 10 osób) są zmęczenie, wysypka, utrata masy ciała, ból stawów oraz upadki i złamania. Ponadto zaznaczono, że Erleada nie może być stosowana u kobiet w ciąży lub planujących ciążę (EMA 2019).

Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informację, że u 16% chorych stosujących apalutamid doszło do upadków, które nie były związane z utratą świadomości lub drgawkami, a u 12% chorych doszło do złamań (3% chorych doświadczyło złamań 3-4 stopnia). Rekomenduje się rutynowe przeprowadzanie badania densytometrycznego oraz leczenie osteoporozy za pomocą leków zapobiegających złamaniom (z ang. *bone targeted agents*). Drgawki wystąpiły u 0,2% chorych stosujących apalutamid. Zaleca się bezterminowe przerwanie terapii lekiem Erleada u pacjentów, którzy doświadczyli drgawek w trakcie leczenia apalutamidem. Nie wiadomo, czy leki przeciwpadaczkowe zapobiegają napadom powstającym w trakcie terapii apalutamidem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku rozwoju drgawki podczas przyjmowania produktu leczniczego Erleada oraz podczas jakiegokolwiek aktywności, w której nagła utrata świadomości może wyrządzić krzywdę pacjentowi lub osobom postronnym. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów) w trakcie terapii apalutamidem były zmęczenie, nadciśnienie, wysypka, biegunka, nudności, zmniejszenie masy ciała, bóle stawów, upadek, uderzenia gorąca, zmniejszenie apetytu, złamania i obrzęk obwodowy (FDA 2019a). W systemie FAERS (*FDA Adverse Events Reporting System*) odnaleziono informacje o 432 przypadkach wystąpienia AEs podczas stosowania apalutamidu (data odcięcia danych: 31 marca 2019

roku). Najczęściej obserwowano zmęczenie (62 przypadki, 14,4%), wysypkę (61, 14,1%), a w dalszej kolejności biegunkę (28, 6,5%); pozostałe zdarzenia nie przekroczyły progu 5%. Ogółem odnotowano 14 (3,2%) zgonów (*FAERS 2019*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 95 pacjentów stosujący produkt leczniczy Erleada (data odcięcia danych: 22 czerwca 2019 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 34; 35,8%), nieprawidłowości w wynikach badań (n = 20, 21,1%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 19; 20,0%), zaburzeń ze strony układu nerwowego (n = 15, 15,8%) oraz zaburzeń układu pokarmowego (n = 10, 10,5%) (*EudraVigilance 2019*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 515 chorych stosujących produkt leczniczy Erleada (stan bazy na 26 czerwca 2019). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 161; 31,3%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 142; 27,6%), zaburzeń układu pokarmowego (n = 86; 16,7%), nieprawidłowości w wynikach badań (n = 77, 15,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 68, 13,2%) (*WHO-UMC 2019*).

Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2019 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających apalutamid przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie prowadzonych badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(Castration-resistant Prostate Cancer OR CRPC) AND (apalutamide OR Erleada)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.06.2019 r. i otrzymano 24 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 11 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Badania w toku oceniające apalutamid.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03523338	An Open-Label Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Subjects With Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	<p>Metodyka: prospektywne dwuramienne badanie interwencyjne 3 fazy bez zaślepienia (<i>open label</i>); ramie 1: apalutamid + ADT, ramie 2: ADT</p> <p>Cel: uzyskanie dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa apalutamidu zanim stanie się komercyjnie dostępny</p>	<p>Rozpoczęcie: 3 lipiec 2018 r.</p> <p>Zakończenie: 72 mies. od włączenia</p> <p>Liczba uczestników: 500</p> <p>Sponsor: Aragon Pharmaceuticals</p> <p>Status: w trakcie rekrutacji.</p>

Data ostatniego dostępu: 18 marca 2019 r.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10 Wyniki

Włączono 3 przeglądy systematyczne: *Crawford 2018*, *Loriot 2018* i *Wallis 2018*, na podstawie których potwierdzono trafność strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Autorzy włączonych przeglądów wnioskowali, że apalutamid charakteryzuje się istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez przerzutów oraz czasu do wystąpienia przerzutu, a także znamienym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. W przypadku oceny bezpieczeństwa apalutamidu wykazano, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nadciśnienie tętnicze, wysypka i złamania. Dodatkowo w próbie *Wallis 2018* przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, które nie wykazało istotnych różnic między apalutamidem, a enzalutamidem w ocenie MFS i czasu do progresji PSA, OS oraz ocenie bezpieczeństwa.

Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wysokiej jakości badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu (APA) podawanego doustnie w dawce 240 mg/d w porównaniu do placebo (w obu grupach chorzy kontynuowali także ADT), u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów (nmCRPC): *SPARTAN (Selective Prostate Androgen Receptor Targeting with ARN-509)*, NCT01946204. Próba została opisana w dwóch publikacjach – *Smith 2018* i *Saad 2018*. Ponadto dodatkowe dane odnaleziono również w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Feng 2019*, *Small 2018*, *Small 2019* i *Smith 2018a*. Łącznie randomizacji poddano 1207 osób – 806 chorych został przydzielonych do grupy APA + ADT, a 401 do grupy PBO + ADT. W głównych publikacjach i większości abstraktów zaprezentowano dane z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. i medianą okresu obserwacji 20,3 miesiąca. W doniesieniu konferencyjnych *Small 2019* przedstawiono z kolei informacje dla daty odcięcia danych 17 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 32 miesiące, a mediana czasu leczenia 25,7 miesiąca w grupie APA i 11,5 miesiąca w grupie PBO), a więc po dodatkowym roku obserwacji.

Skuteczność kliniczna

U pacjentów stosujących **APA + ADT** w porównaniu do **grupy kontrolnej** stwierdzono:

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- istotne, o ponad 70% zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu i o 2 lata wydłużenie **przeżycia wolnego od przerzutów**: odpowiednio 40,5 vs 16,2 miesiąca: HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), $p < 0,001$; wynik ten pozostał znamieny również w analizie bez stratyfikacji, i był spójny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym różnych grupach wiekowych, a także u chorych z krótszym czasem do podwojenia stężenia PSA (≤ 6 mies.): HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,46) oraz u chorych z zajęciem miedniczych węzłów chłonnych (N1): HR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,25);
- dłuższe **przeżycie całkowite** (mediana nieosiągnięta versus 39 miesięcy), ale w momencie pierwszej analizy wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), $p = 0,07$;
- znamienne, o blisko 2 lata dłuższy **czas do wystąpienia przerzutów ogółem** (40,5 versus 16,6 miesiąca): HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,34), $p < 0,001$, a także czas do wystąpienia **przerzutów do węzłów chłonnych**: HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,27), $p < 0,0001$, oraz **przerzutów do kości**: HR = 0,31 (95% CI: 0,23; 0,41), $p < 0,0001$;
- istotne, o ponad 25 miesięcy (40,5 vs 14,7 miesiąca) wydłużenie **przeżycia wolnego od progresji choroby (w badaniach obrazowych)**: HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,36), $p < 0,0001$, podobnie jak **czasu do objawowej progresji choroby**: HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,63), $p < 0,0001$;
- znamienne wydłużenie **czasu do progresji PSA** (mediana nieosiągnięta versus 3,7 miesiąca): HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), $p < 0,0001$; istotne zwiększenie odsetka pacjentów z **odpowiedzią na leczenie na podstawie stężenia PSA** (89,7% vs 2,2%): RR = 40,09 (95% CI: 20,99; 76,58), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$, jak i **>90% spadkiem PSA** od wartości wyjściowej (66% vs 1%): RB = 66,05 (95% CI: 24,88; 175,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$;
- wydłużenie **czasu do rozpoczęcia chemioterapii**, z uwagi na to, że wartość p dla OS nie przekroczyła założonej granicy O'Brien-Fleminga, badacze odstąpili od analizy istotności statystycznej: HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66);
- **wtórnego przeżycia wolnego od progresji choroby** (mediana nieosiągnięta versus 39,3 miesiąca): HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,63), $p < 0,0001$ (dla najnowszej daty odcięcia danych);
- brak znamienych różnic w 29. cyklu leczenia w większości ocenianych parametrów określających **jakość życia** – jedynie w ocenie EQ-5D-3L HUI, w ramach obliczeń wykonanych przez autorów niniejszego raportu, stwierdzono istotnie mniejsze pogorszenie tego parametru w grupie apalutamidu: MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), $p = 0,0232$ (dane odczytano z wykresu, co wiąże się z mniejszą dokładnością); podobny brak różnic między analizowanymi interwencjami

odnotowano również w przypadku pacjentów, u których rozwinęły się przerzuty odległe, jak i chorych ze stwierdzoną progresją objawów choroby.

Bezpieczeństwo

Ryzyko występowania jakichkolwiek, jak i 3-4 stopnia nasilenia **AEs ogółem** było istotnie większe podczas terapii apalutamidem w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 96,5% vs 93,2%, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), NNH = 31 (95% CI: 17; 193), p = 0,0213 i 45,1% vs 34,2%, RR = 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), NNH = 10 (95% CI: 6; 20), p = 0,0005. Także **AEs prowadzące do zakończenia leczenia** w dłuższym okresie obserwacji występowały znacznie częściej podczas terapii apalutamidem, 12,7% vs 6,7%, RR = 1,87 (95% CI: 1,25; 2,81), NNH = 17 (95% CI: 11; 40), p = 0,0006. Istotnie rzadziej pacjenci z tej grupy **kończyli z kolei prowadzoną terapię z powodu progresji choroby i wycofania zgody**, odpowiednio 53% vs 73%, RR = 0,46 (95% CI: 0,40; 0,53), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 i 16% vs 15%, RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,95), NNT = 25 (95% CI: 13; 289), p = 0,0235 (dane dla dłuższego okresu obserwacji). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pod względem częstości występowania **AEs ciężkich, AEs związanych ze zgonem oraz zgonów** (ogółem, jak i z związanych z AEs).

Wśród **AEs występujących u co najmniej 15% pacjentów** najczęstszymi w grupie APA + ADT były zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypka. Uwzględniając jakikolwiek stopień nasilenia częściej w tej grupie niż w grupie kontrolnej występowały: zmęczenie (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,79], NNH = 11 [95% CI: 7; 25], p = 0,0010), biegunka (RR = 1,35 [95% CI: 1,03; 1,76], NNH = 20 [95% CI: 11; 136], p = 0,0311), spadek masy ciała (RR = 2,56 [95% CI: 1,70; 3,86], NNH = 11 [95% CI: 8; 16], p < 0,0001), ból stawów (RR = 2,11 [95% CI: 1,45; 3,09], NNH = 12 [95% CI: 9; 21], p = 0,0001), upadki (RR = 1,72 [95% CI: 1,21; 2,44], NNH = 16 [95% CI: 10; 37], p = 0,0024) oraz wysypka (RR = 4,30 [95% CI: 2,81; 6,58], NNH = 6 [95% CI: 5; 7], p < 0,0001). W przypadku AEs w 3-4 stopniu nasilenia istotne różnice między grupami odnotowano tylko dla wysypki – RR = 20,82 (95% CI: 2,88; 150,70), NNH = 21 (95% CI: 16; 30), p = 0,00026.

W ocenie **AEs specjalnego zainteresowania**, biorąc pod uwagę jakikolwiek stopień nasilenia, istotnie częściej podczas terapii apalutamidem w porównaniu do placebo występowały złamania i niedoczynność tarczycy, odpowiednio RR = 1,79 (95% CI: 1,18; 2,72), NNH = 20 (95% CI: 12; 54), p = 0,0021 i RR = 4,03 (95% CI: 1,95; 8,31), NNH = 17 (95% CI: 12; 27), p = 0,0002. Znamienne wyższe ryzyko stwierdzono również w przypadku złamań w 3-4 stopniu nasilenia, RR = 3,63 (95% CI: 1,09; 12,07), NNH = 51 (95% CI: 30; 175), p = 0,0351. Dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019* wskazują, że

w dodatkowym rocznym okresie obserwacji nie odnotowano znaczących (*substantial*) zmian w częstości występowania takich zdarzeń.

Apalutamid – prospektywne badanie jednoramienne 2 fazy

Do raportu włączono prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne 2 fazy *ARN-509-001* (publikacja *Smith 2016*), prowadzone w wielu ośrodkach klinicznych na terenie USA. Do badania włączono 51 chorych na nmCRPC o wysokim ryzyku wystąpienia przerzutów, spośród nich z analizy skuteczności klinicznej wykluczono 4 chorych ze stwierdzonymi przerzutami na początku badania; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów. Dla daty odcięcia danych 31 grudnia 2014 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 28,0 miesięcy. W tym czasie 35% chorych (18 z 51) pozostawało w badaniu.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź PSA w 12 tygodniu uzyskało 89% chorych, w 24 tygodniu odpowiedź stwierdzono u 85% pacjentów, natomiast w 36 tygodniu odpowiedź raportowano u 47% chorych. Maksymalną odpowiedź PSA w jakimkolwiek punkcie badania uzyskało 94% chorych.

Mediana czasu do progresji PSA (TTPP) wyniosła 24,0 miesiące (95% CI: 16,3; nie osiągnięto górnego przedziału).

Mediana czasu przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) nie została osiągnięta (95% CI: 33,4; nie osiągnięto górnego przedziału).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano przynajmniej raz u wszystkich pacjentów. Najczęściej występującymi TEAEs były zmęczenie (61% chorych), biegunka (43%) i nudności (39%). Większość TEAEs miało nasilenie 1 lub 2 stopnia. TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, które stwierdzono u > 1 pacjenta były: zmęczenie (2 chorych, 4%), nadciśnienie tętnicze (2 chorych, 4%) i czerniak złośliwy (2 chorych, 4%). Najczęstszymi TEAEs związanymi ze stosowanym leczeniem były zmęczenie (45%), biegunka (29%) i nudności (25%). Żadne z ciężkich TEAEs nie uznano za związane z leczeniem. Nie odnotowano przypadków drgawek, amnezji (utrąty pamięci) i zaburzeń wzroku.

Apalutamid + ADT vs enzalutamid + ADT – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących apalutamid z komparatorem dodatkowym – enzalutamidem, wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym było placebo. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla wszystkich punktów końcowych, dla których przedstawiono wyniki w obu włączonych badaniach.

Do porównania pośredniego włączono jedno badanie RCT oceniające apalutamid (*SPARTAN*) oraz jedno badanie RCT oceniające enzalutamid (*PROSPER*). W obu próbach utrzymywano podwójne zaślepienie. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, którym w obu badaniach były przeżycia wolne od przerzutów (MFS) oceniane centralnie przez niezależną zaślepioną komisję, wykonano również analizę wrażliwości z wykorzystaniem wyników MFS w podgrupach, a także zbliżonych definicji tego punktu końcowego. Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich punktów końcowych, dla których przedstawiono wyniki w obu włączonych badaniach. Porównanie pośrednie w ocenie jakości życia było możliwe tylko dla wyników kwestionariusza FACT-P, w analizie głównej użyto wyniki z końca okresu obserwacji, czyli 29 cyklu leczenia w badaniu *SPARTAN* oraz dane z badania *PROSPER* z 97 tyg. trwania badania. Dla oceny jakości życia wykonano także analizę wrażliwości w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników z 21 i 25 cyklu leczenia w badaniu *SPARTAN*, jako że okres obserwacji był wtedy bardziej zbliżony do 97-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *PROSPER*.

W ocenianym dodatkowo porównaniu pośrednim korygowanym doбором populacji (MAIC - *matching-adjusted indirect comparison analysis*) Chowdhury 2018, opublikowanym jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, nie wykazano znamienych statystycznie różnic między obiema terapiami, ale autorzy podkreślali, że chorzy leczeni apalutamidem osiągają liczbowo lepsze wyniki kliniczne w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przy trendzie w poprawie jakości życia.

Skuteczność kliniczna

Przeżycia wolne od przerzutów (MFS). W porównaniu do placebo, apalutamid znamienne, o 72% zmniejszał ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu: HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), podobne wyniki zaobserwowano w przypadku enzalutamidu: HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35). Mediany MFS dla APA + ADT vs PBO + ADT i dla ENZ + ADT vs PBO + ADT wynosiły odpowiednio 40,5 mies. vs 16,2 mies. i 36,6 mies. vs 14,7 mies. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy apalutamidem i enzalutamidem w wydłużaniu czasu do wystąpienia przerzutów lub zgonu:

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

HR = 0,96 (95% CI: 0,72; 1,27). Wyniki potwierdzono w analizie wrażliwości, a także w poszczególnych podgrupach chorych.

Przeżycie całkowite (OS). W pierwszej analizie przeżycie całkowite było dłuższe w grupie apalutamidu, jak i enzalutamidu, w porównaniu do placebo, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04) i HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,09). Pomimo liczbowo lepszych wyników po stronie apalutamidu, w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami: HR = 0,88 (95% CI: 0,53; 1,45).

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Zarówno apalutamid, jak i enzalutamid znamienne statystycznie wydłużały czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej w porównaniu do placebo, odpowiednio HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66) i HR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,51). Porównanie pośrednie nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy apalutamidem i enzalutamidem dla tego punktu końcowego: HR = 1,16 (95% CI: 0,70; 1,93).

Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA. Zarówno apalutamid, jak i enzalutamid znamienne, odpowiednio blisko 40-krotnie i ponad 32-krotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (wg kryteriów PCWG2) w porównaniu do placebo. W przypadku porównania pośredniego odnotowano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie APA w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: RB = 1,23 (95% CI: 0,51; 2,94). W porównaniu do placebo, apalutamid i enzalutamid znamienne zwiększały także prawdopodobieństwo redukcji stężenia PSA o $\geq 90\%$, ale różnice między nimi nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,50 (0,09; 2,74).

Czas do progresji PSA (TTPP). Apalutamid istotnie statystycznie wydłużał czas do progresji PSA w porównaniu do placebo: HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), mediana nie osiągnięta vs 3,7 miesiąca. Podobną skuteczność obserwowano w przypadku enzalutamidu: HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), 37,2 vs 3,9 miesiąca. Nie wykazało istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w porównaniu pośrednim: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,26).

Jakość życia. Porównanie pośrednie było możliwe dla oceny wg kwestionariusza FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) na końcu okresu obserwacji. Dodatkowo w SPARTAN możliwe było również uzyskanie wyników oceny wg kwestionariusza FACT-P dla 21 cyklu terapii, czyli dla 84 tyg., oraz dla 25 cyklu terapii, czyli dla 100 tygodnia, i te dane użyto w analizie wrażliwości, ze

względu na bardziej zbliżony czas obserwacji do zaprezentowanego w abstrakcie dla badania *PROSPER* (97 tygodni).

Zarówno w ocenie apalutamidu, jak i enzalutamidu wobec placebo nie zaobserwowano znamienych różnic w ocenie średniej zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-P. Porównanie pośrednie apalutamidu z enzalutamidem nie wykazało różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami zarówno dla punktacji całkowitej wg FACT-P: MD = 0,26 (95% CI: -4,99; 5,51), jak i dla poszczególnych podskal. Spójne wyniki uzyskano także przeprowadzając analizę wrażliwości dla różnych okresów obserwacji z badania *PROSPER*.

Bezpieczeństwo

Apalutamid zwiększał istotnie statystycznie ryzyko następujących AEs w porównaniu do placebo: AEs ogółem (zarówno wszystkich stopni, jak i ≥ 3 stopnia), AEs prowadzących do przerwania leczenia, zmęczenia (wszystkich stopni), nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni), biegunki (wszystkich stopni), spadku masy ciała (wszystkich stopni), bólu stawów (wszystkich stopni), upadków (wszystkich stopni). Enzalutamid natomiast zwiększał istotnie statystycznie ryzyko następujących AEs w porównaniu do placebo: AEs ogółem (zarówno wszystkich stopni, jak i ≥ 3 stopnia), ciężkich (*serious*) AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, zmęczenia (wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia), nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni i ≥ 3 stopnia), spadku masy ciała (wszystkich stopni), upadków (wszystkich stopni), zawrotów głowy (wszystkich stopni), zaburzeń umysłowych (wszystkich stopni).

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic w częstości występowania większości punktów końcowych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami. Stwierdzono natomiast w przypadku apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu istotne statystycznie niższe ryzyko AEs ogółem: RR = 0,92 (95% CI: 0,87; 0,98), NNT: 17 (95% CI: 9; 102); zmęczenia wszystkich stopni nasilenia: RR = 0,61 (95% CI: 0,44; 0,84), NNT: 11 (95% CI: 7; 36); oraz nadciśnienia tętniczego wszystkich stopni nasilenia: RR = 0,54 (95% CI: 0,33; 0,88), NNT = 55 (95% CI: 14; 26). Nie odnotowano znamienych różnic w przypadku oceny tych zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia. Jedynie w przypadku bólu stawów (wszystkich stopni) stwierdzono, że stosowanie apalutamidu zwiększa ryzyko tego AE: RR = 1,730 (1,003; 2,990), NNH = 15 (95% CI: 9; 45).

11 Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Termin „nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację” (nmCRPC) nie stanowi rzeczywistego rozpoznania jednostki chorobowej. Odnosi się on do stadium choroby, gdzie nowotwór nie odpowiada na terapie mające na celu redukcję poziomu testosteronu – obserwowane jest wzrastanie stężenia PSA pomimo stosowania ADT, przy jednoczesnym kastracyjnym stężeniu testosteronu, ale nie stwierdza się jeszcze odległych przerzutów nowotworowych (Yu 2017). Z uwagi na heterogeniczny charakter nmCRPC wyróżnia się podgrupy chorych o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku rozwoju choroby przerzutowej charakteryzujących się m.in. krótkim czasem podwojenia stężenia PSA lub jego wyjściowo wysokim stężeniem (Borno 2019). Dla wskazanej grupy pacjentów charakterystyczne jest niekorzystne rokowanie – 90% chorych z nmCRPC rozwinię wkrótce przerzuty, co prowadzi m.in. do nasilonych dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego, patologicznych złamań oraz złamań kompresyjnych kręgosłupa, ogólnie pogorszenia jakości życia i ostatecznie zgonu (Borno 2019). Obecnie przeżycie wolne od przerzutów w tej grupie chorych wynosi 25-30 miesięcy (Loriot 2018), a mediana przeżycia całkowitego około 2,5 lat (Borno 2019).

Należy wskazać, że powyższa grupa pacjentów cechuje się ograniczonym dostępem do skutecznych technologii medycznych (Yu 2017). W terapii chorych na nmCRPC o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku pojawienia się przerzutów odległych przez długi czas zalecano jedynie kontynuację ADT. Z tego względu obecnie w ramach badań klinicznych ocenia się korzyści ze stosowania bardziej kompletnej terapii hamującej sygnalizację androgenową u pacjentów z nmCRPC, poprzez zastosowanie terapii skojarzonej lekami nowszej generacji z ADT. Należy jednak zauważyć, że zastosowanie klasycznych punktów końcowych oceniających przeżycie pacjentów, takich jak przeżycie całkowite w badaniach nad terapiami stosowanymi w nmCRPC jest utrudnione z uwagi na długi okres obserwacji potrzebny do zakończenia obserwacji, zwłaszcza przeżycia całkowitego (Parikh 2019, FDA 2018). Z tego względu ocena prowadzona jest z użyciem surogatowych punktów końcowych pozwalających na wcześniejszą ocenę skuteczności terapii oraz szybsze wprowadzenie tych leków na rynek (Parikh 2019), takich jak ocena przeżycia wolnego od przerzutów (MFS, z ang. *metastasis free survival*). Punkt ten uzyskał akceptację organów rejestracyjnych FDA i EMA, w opinii których wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów przy jednoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa terapii stanowi racjonalny cel leczenia, oczekiwany zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (EPAR Erleada 2019, FDA 2018, EMA 2015).

Apalutamid, zaliczany do antyandrogenów nowej generacji, jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu nmCRPC, który istotnie opóźnia rozwój choroby przerzutowej (*Alkudair 2018*). Produkt leczniczy Erleada jest podawanym doustnie lekiem zapobiegającym translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamującym wiązanie DNA i transkrypcję zależną od tego receptora. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej (*ChPL Erleada 2019*).

Skuteczność i bezpieczeństwo apalutamidu wobec placebo (oba stosowane w skojarzeniu ze standardową ADT) w leczeniu nmCRPC oceniano w wysokiej jakości, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją III fazy *SPARTAN*. W badaniu tym wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu lub rozwoju przerzutów o około 70% w grupie stosującej apalutamid, z wydłużeniem mediany przeżycia bez przerzutów o ponad 2 lata w stosunku do grupy kontrolnej (odpowiednio 40,5 miesięcy vs 16,2 miesięcy). Obserwowany efekt kliniczny był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym wśród pacjentów z krótkim czasem podwojenia stężenia PSA (różnica mediany 25,9 miesięcy) oraz wyjściową obecnością lokalnych lub regionalnych przerzutów w węzłach chłonnych (zmniejszenie ryzyka o 85%) tj. parametrami znacznie pogarszającymi rokowanie (*Alkudair 2018*). Ponadto odnotowano istotne statystycznie różnice dla punktów końcowych ocenianych w ramach analizy eksploracyjnej – wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów (zmniejszenie ryzyka o 73%), przeżycia wolnego od progresji choroby (zmniejszenie ryzyka progresji o 71%) oraz czasu do objawowej progresji (zmniejszenie ryzyka o 55%) przy jednoczesnym wydłużeniu okresu przeżycia całkowitego (obserwacja niezakończona) i czasu do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego. Spójność wyników w obrębie wszystkich przeprowadzonych analiz wskazuje na znaczącą korzyść kliniczną ze stosowania apalutamidu w grupie chorych na nmCRPC.

Istotny jest również profil bezpieczeństwa ocenianej technologii. W badaniu *SPARTAN* stosowanie apalutamidu w połączeniu z ADT znamiennie częściej w porównaniu do placebo z ADT wiązało się z wystąpieniem wysypki, zmęczenia, bólu stawów, zmniejszenia masy ciała, upadkami i złamaniami. Należy jednak podkreślić, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych została zaklasyfikowana jako zdarzenia o nasileniu 1 lub 2 stopnia, a okres leczenia był dłuższy w przypadku grupy leczonej aktywnie apalutamidem (w momencie odcięcia danych 19 maja 2017 r. leczenie otrzymywało 60,9% chorych z grupy APA + ADT i 29,9% chorych z grupy PBO + ADT). Utrata chorych związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach (< 13%).

W ramach analiz eksploracyjnych w badaniu *SPARTAN* oceniano również wpływ stosowania produktu leczniczego Erleada na jakość życia pacjentów. Uzyskane wyniki (ocena na podstawie wyniku całkowitego i wyników dla podskal kwestionariuszy FACT-P, FACT-G i EQ-5D-3L) wskazują, że leczenie apalutamidem pozwala na utrzymanie jakości życia na praktycznie niezmiennym poziomie w trakcie całego okresu terapii. Dodatkowo, zmiana wyniku podskal kwestionariusza FACT-P w porównaniu z wartością obserwowaną wyjściowo (mediana okresu obserwacji 16,9 miesięcy) wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co oznacza, że dodanie apalutamidu do stosowanego schematu leczenia, pomimo związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych, nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Biorąc pod uwagę charakterystykę populacji pacjentów ocenianych w badaniu, czyli chorych przed wystąpieniem przerzutów, bezobjawowych należy uznać, że wyniki te wskazują na osiągnięcie korzyści klinicznych u pacjentów w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem. W obu grupach, po progresji choroby i pojawieniu się przerzutów odnotowano porównywalny spadek jakości życia chorych.

W jednoramiennym badaniu 2 fazy *ARN-509-001* (publikacja *Smith 2016*) potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo apalutamidu stosowanego u chorych na nmCRPC. Aktywność przeciwnowotworową leku mierzono za pomocą różnych miar, w tym redukcji stężenia PSA wg kryteriów PCWG 2, TTPP i MFS. W trakcie leczenia apalutamidem 89% chorych wysokiego ryzyka nmCRPC uzyskało $\geq 50\%$ redukcję stężenia PSA po 12 tygodniach, a maksymalną odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ redukcja w jakimkolwiek punkcie badania) raportowano u 94% pacjentów. W 28-miesięcznym okresie obserwacji mediana czasu do progresji PSA (TTPP) wyniosła 24 miesiące, a mediana przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) nie została osiągnięta. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAES) o nasileniu 3 i 4 stopnia nie były częste. Najczęstszymi TEAEs związanymi ze stosowanym leczeniem były zmęczenie (raportowane u 45% chorych), biegunka (29% chorych) i nudności (25% chorych), w większości o nasileniu 1 i 2 stopnia. Najczęstszymi TEAEs o nasileniu 3 i 4 stopnia były zmęczenie (4%), nadciśnienie tętnicze (4%) i wystąpienie czerniaka (4%). Odnotowane nowotwory ($n = 2$) raportowano po 2,5 latach i po 1 roku; żaden z nich nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem, ani redukcją dawki czy czasowym wstrzymaniem leczenia. Nie odnotowano przypadków drgawek.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby apalutamid z komparatorem dodatkowym – enzalutamidem (wyniki tego porównania przedstawiono w załączniku), dlatego zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator, którym było placebo – uwzględniane w jedynym badaniu RCT

dla apalutamidu *SPARTAN*. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące enzalutamid z placebo – próbę *PROSPER*, która została uwzględniona w porównaniu pośrednim. Oba badania charakteryzowała podobna metodyka – były to próby wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, oceniające apalutamid lub enzalutamid w leczeniu chorych na nmCRPC. W każdym z ramion obu badań chorzy otrzymywali również androgenową terapię deprywacyjną. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w obu badaniach były spójne, a charakterystyki populacji – zbliżone w obu badaniach. Obie próby były dużymi badaniami, obejmując 1207 (badanie *SPARTAN*) oraz 1401 chorych (badanie *PROSPER*). Z uwagi na spójność obu badań, oraz na obecność w sieci porównania pośredniego jedynie 2 prób, zdecydowano się na porównanie pośrednie prostą metodą Buchera. W porównaniu tym pomimo liczbowo wyników wskazujących na korzyść apalutamidu, nie odnotowano znamiennych różnic w skuteczności klinicznej obu leków – w przeżyciu wolnym od przerzutów (w tym również w szerokim zakresie podgrup wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych), przeżyciu całkowitym, w czasie do rozpoczęcia chemioterapii oraz w punktach końcowych związanych z odpowiedzią i progresją choroby według PSA. Jakość życia również była podobna podczas terapii tymi lekami. Obie terapie charakteryzował podobny profil bezpieczeństwa – nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania AEs ogółem i ciężkich, a także prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia. Podobnie, nie odnotowano różnic w ryzyku występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia. W przypadku AEs bez względu na nasilenie, zmęczenia oraz nadciśnienia tętniczego, ryzyko ich wystąpienia było istotnie mniejsze podczas terapii apalutamidem, natomiast ryzyko bólu stawów okazało się istotnie wyższe w przypadku tego leku, w porównaniu z enzalutamidem. Porównanie pośrednie wskazuje więc na zbliżoną efektywność obu tych leków (liczbowo najczęściej na korzyść apalutamidu), a wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują na możliwość nieco lepszej tolerancji leczenia apalutamidem.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego potwierdza odnalezione badanie *Chowdhury 2018*, opublikowane jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego. W badaniu tym przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności apalutamidu i enzalutamidu (analiza bayesowska), po uprzednim dopasowaniu populacji badania *SPARTAN* do badania *PROSPER* (metoda MAIC). Zastosowana analiza znosi wyjściowe różnice pomiędzy badaniami *SPARTAN* i *PROSPER* w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji odnośnie odsetka chorych z czasem podwojenia stężenia ADT wynoszącym < 6 miesięcy, mediany czasu podwojenia stężenia ADT i stężeniem PSA. W porównaniu tym nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między obiema terapiami w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów oraz przeżycia całkowitego, a także różnic w jakości życia pacjentów po zastosowaniu obu terapii

(zmiany wyniku kwestionariuszy FACT-P oraz FACT-G), autorzy podkreślali jednak, że liczbowo wyniki faworyzowały apalutamid. Podobne wnioskowanie, o braku wykazania istotnych statystycznie różnic między apalutamidem, a enzalutamidem w ocenie MFS i czasu do progresji PSA, OS oraz ocenie bezpieczeństwa, przedstawiono również w opisanym w niniejszym raporcie przeglądzie systematycznym *Wallis 2018*, w którym leki porównano przy pomocy metody Buchera (odnotowano tylko jedną różnicę względem prezentowanych wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w niniejszym raporcie, a mianowicie autorzy przeglądu nie stwierdzili istotnych różnic między terapiami pod względem jakichkolwiek AEs, natomiast autorzy niniejszego raportu wykazali, że ryzyko wystąpienia AEs ogółem było istotnie mniejsze dla APA – różnica ta spowodowana jest oceną innych parametrów, w przeglądzie *Wallis 2018* autorzy obliczyli OR, a w niniejszym raporcie ryzyko względne).

Warto zaznaczyć, że większość kryteriów włączenia i wykluczenia do badań *SPARTAN*, *ARN-509-001* i *PROSPER* jest zgodne z kryteriami selekcji do proponowanego programu lekowego pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”. Jedynie w przypadku definicji oporności na kastrację występowały różnice. W badaniu *SPARTAN* definicja początkowo była zgodna z kryteriami programu lekowego, ale po zmianie protokołu próby usunięto z niej konieczność wykazania wzrostu stężenia PSA w trzech kolejnych pomiarach oraz wymóg dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir. Także w badaniu *PROSPER* definicja oporności na kastrację nie odpowiada całkowicie wymogom programu lekowego, ponieważ jest pozbawiona zapisów dotyczących konieczności dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir. Natomiast w badaniu *ARN-509-001* podano tylko, że była ona prowadzona w populacji pacjentów z nmCRPC, ale nie podano w niej szczegółowej definicji. Jednak kryteria programu lekowego są pochodnymi wytycznych klinicznych i można przyjąć, że podobnie kryteria dobierano także w analizowanym badaniu. Niemniej we wszystkich zapisach zachowano warunek potwierdzenia przyrostu stężenia PSA, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów w poszczególnych badaniach nie stanowi zatem ograniczenia wiarygodności zewnętrznej wyników.

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z nmCRPC o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów jedynym dostępnym postępowaniem jest kontynuacja ADT i oczekiwanie na rozwój przerzutów, co wiąże się z nieuchronnym pogorszeniem jakości życia i ostatecznie zgonem. Z uwagi na powyższe należy zauważyć, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez rozwoju choroby przerzutowej, ale także o akceptowalnym profilu

bezpieczeństwa. Refundacja apalutamidu w ramach programu lekowego odpowiada na te potrzeby pacjentów, umożliwiając dostęp do skutecznego leczenia, o akceptowanym profilu bezpieczeństwa.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*SPARTAN*), w którym przedstawiono porównanie apalutamidu z placebo (obu podawanych z ADT) w populacji pacjentów z gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów – próba była jednak wiarygodnym, odpowiednio dużym badaniem (ponad 1200 chorych), by wykazać różnice między interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną w przeżyciu wolnym od przerzutów w ocenie niezależnej zaślepionej komisji; dodatkowo obserwacje z tego badania zostały uzupełnione o wyniki jednoramiennego badania eksperymentalnego *ARN-509-001*;
- W chwili odcięcia danych liczba zaobserwowanych zdarzeń była zbyt mała, aby zakończyć obserwację przeżycia całkowitego w badaniu *SPARTAN*. Pomimo liczbowego trendu wskazującego na korzyść apalutamidu, wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Ponieważ mediana czasu przeżycia bez przerzutów wyniosła ponad 3 lata w grupie apalutamidu, ocena OS wymaga znacznie dłuższego okresu obserwacji, celem potwierdzenia skuteczności interwencji w zakresie tego punktu końcowego. Dodatkowo należy pamiętać, że umożliwienie przechodzenia pacjentów z grupy placebo na apalutamid po wykonaniu pierwszej analizy danych będzie wymagało zastosowania odpowiednich korekt w dalszej ocenie;
- Autorzy próby *SPARTAN* zaznaczyli, że choć nie uwzględniała ona pacjentów z przerzutami wykrytymi w ramach standardowych metodach obrazowania (CT, MRI, scyntygrafia), to być może bardziej czułe badania obrazowe (np. pozytronowa tomografia emisyjna) mogłyby wykryć przerzuty u części włączonych chorych, jednak jak podkreślili, spójne wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów w analizowanych dodatkowo podgrupach pacjentów (także z wysokim stężeniem PSA czy krótką medianą czasu podwojenia PSA) dowodzi, że korzyści kliniczne z leczenia apalutamidem objęłyby także pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą;
- Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio apalutamid z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, zdecydowano się przeprowadzić porównania pośrednie metodą Buchera, które wyjściowo jest mniej wiarygodne niż wyniki porównania „*head-to-head*” – uwzględniona w tym porównaniu próba *PROSPER*, w której oceniano enzalutamid, była bardzo zbliżona do badania *SPARTAN* pod względem metodyki, kryteriów włączenia oraz charakterystyk demograficzno-klinicznych populacji. Dodatkowo wpływ ewentualnych różnic w definicjach punktów końcowych (MFS) i okresach obserwacji eksplorowano w ramach analiz wrażli-

wości, przeprowadzono także ocenę w podgrupach, gdy było to możliwe, oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego skorygowanego doborem populacji;

- Pomimo pewnych różnic w definicji oporności na kastrację w poszczególnych badaniach klinicznych i zapisach programu lekowego, lub ich modyfikacji w protokole badania, we wszystkich kryteriach uwzględniono warunek potwierdzenia przyrostu stężenia PSA, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów nie stanowi zatem ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej wyników.

13 Wnioski końcowe

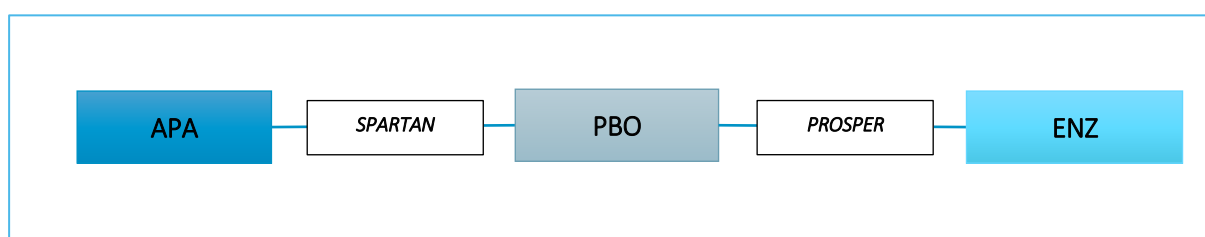
Standardem postępowania w leczeniu raka gruczołu krokowego jest stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT), jednak u większości chorych z czasem dochodzi do rozwoju oporności na kastrację. Krótki czas do podwojenia stężenia PSA stanowi o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, których wystąpienie znacząco pogarsza jakość życia pacjentów i prowadzi ostatecznie do zgonu. Apalutamid (Erleada) jest podawanym doustnie, nowej generacji selektywnym inhibitorem receptora androgenowego, wskazanym u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. We wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że dodanie apalutamidu do ADT prowadzi do znamiennego wydłużenia przeżycia wolnego od przerzutów (MFS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do wystąpienia przerzutów ogółem, przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów do kości, czasu do objawowej progresji choroby, do progresji PSA, do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, nie pogarszając jakości życia w porównaniu do zastosowania placebo. Pomimo wydłużania także liczbowo przeżycia całkowitego, w momencie pierwszej analizy wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Apalutamid charakteryzował akceptowalny profil bezpieczeństwa, a jak wspomniano, zwiększone ryzyka niektórych AEs nie wpłynęły ono w istotny sposób na pogorszenie jakości życia pacjentów. Porównanie pośrednie z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, wskazuje w przypadku apalutamidu na liczbowo lepsze wyniki skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przy trendzie w poprawie jakości życia (wyniki nieznamiennie statystycznie), a ocena bezpieczeństwa na możliwość lepszej tolerancji leczenia apalutamidem.

14 Załączniki

14.1 Apalutamid + ADT vs enzalutamid + ADT – porównanie pośrednie

Z uwagi na niedostępność badań klinicznych porównujących bezpośrednio apalutamid (APA) z enzalutamidem (ENZ), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Bucher'a poprzez wspólny komparator, którym było placebo (PBO). Analizę oparto o dane pochodzące z dwóch wiarygodnych badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *SPARTAN*, w którym porównano apalutamid z placebo oraz *PROSPER*, w którym porównano enzalutamid z placebo. Schemat porównania pośredniego, jakie przeprowadzono w niniejszej analizie, zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego.



Opis metodyki oraz wyniki badania *SPARTAN* pochodzą z następujących publikacji: *Smith 2018* – publikacja główna, *Saad 2018* – publikacja przedstawiająca ocenę jakości życia. Wykorzystano również dane pochodzące z następujących doniesień konferencyjnych: *Feng 2019*, *Small 2018*, *Small 2019*, *Smith 2018a*. We włączonych abstraktach znajdowały się dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz dane pozwalające szerzej opisać metodykę włączonych badań. Dodatkowo korzystano z protokołu badania *SPARTAN* uwzględniającego najnowsze zmiany z dnia 15 marca 2017 r. W głównych publikacjach dla badania *SPARTAN* i większości abstraktów zaprezentowano dane z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. W doniesieniu konferencyjnym *Small 2019* przedstawiono z kolei informacje dla daty odcięcia danych 17 maja 2018 r., a więc po dodatkowym roku obserwacji.

Natomiast dla badania *PROSPER* wykorzystano informacje dotyczące metodyki oraz wyniki opublikowane w publikacji *Hussain 2018*, a także wyniki opublikowane w *Tombal 2019* (ocena jakości życia), . Wykorzystano również dane pochodzące z następujących doniesień konferencyjnych: *Saad 2018b*, *Shore 2018*, *Sternberg 2018*, *Stockler 2018* oraz *Attard 2018*. We włączonych abstraktach znajdowały się dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz dane pozwalające szerzej opisać

metodykę włączonych badań. Dodatkowo korzystano z protokołu badania *PROSPER* uwzględniającego najnowsze zmiany z dnia 11 sierpnia 2017. Wyniki badania *PROSPER* w publikacji głównej *Hussain 2018* zaprezentowano z datą odcięcia danych: 28 czerwca 2017.

14.1.1 Porównanie metodyki badań

14.1.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W porównaniu pośrednim uwzględniono 2 badania RCT – *SPARTAN* (publikacje: *Smith 2018*, *Saad 2018*) i *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018*), w których u dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch różnych leków antyandrogenowych – odpowiednio apalutamidu (APA) oraz enzalutamidu (ENZ), w porównaniu do placebo. W obu badaniach zarówno chorzy w grupie interwencji, jak i PBO byli w trakcie stosowania terapii deprywacji androgenów (ADT), przed włączeniem i w czasie trwania badania. Były to wieloośrodkowe próby, prowadzone w ramach metodyki poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo i z centralną oceną wyników przez zaślepioną komisję.

W obu badaniach jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto przeżycie bez przerzutów (MFS), które w badaniu *SPARTAN* zdefiniowano jako czas od randomizacji do wykrycia przerzutów odległych (w ocenie niezależnej komisji) lub do zgonu, którekolwiek wystąpi pierwsze, a w badaniu *PROSPER* zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w okresie od randomizacji do 112 dni po zakończeniu przyjmowania badanego leku, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze (analiza podstawowa). Progresja radiologiczna została zdefiniowana jako wystąpienie przerzutów w tkance kostnej lub w tkankach miękkich wg kryteriów RECIST 1.1. Inne punkty końcowe wspólne dla obu badań (umożliwiające wykonanie porównania pośredniego) to przeżycie całkowite (OS), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji PSA – TTPP (z ang. *Time To PSA Progression*) oraz odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (ang. *PSA Response Rate*). Podsumowanie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim wraz z definicjami przedstawiono we wstępie do analizy skuteczności klinicznej porównania pośredniego.

Wyniki oceny jakości życia dla badania *PROSPER* opublikowano w publikacji *Tombal 2019* oraz doniesieniu konferencyjnym *Saad 2018b*, w których przedstawiono wynik całkowity wg kwestionariusza FACT-P, wyniki w podskalach kwestionariusza FACT oraz wyniki oceny jakości życia związanej z bólem wg kwestionariusza BPI-SF, a także wyniki oceny według kwestionariusza EORTC QLQ-PR25 oraz EQ-5D-5L (skala VAS). Głównie wykorzystano dane z publikacji pełnotekstowej, natomiast wyniki doniesienia konferencyjnego traktowano jako dodatkową referencję. Wyniki oceny jakości życia dla badania *SPARTAN* pochodzą z publikacji *Saad 2018*. Porównanie pośrednie w zakresie oceny jakości życia było możliwe dla całkowitego wyniku wg FACT-P oraz dla wyników w podskalach kwestionariusza FACT-P.

Sponsorem próby *SPARTAN* była firma *Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals*, a próby *PROSPER* *Pfizer* i *Astellas Pharma*.

Szczegółowe porównanie charakterystyki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Porównanie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>SPARTAN</i> (Smith 2018, NCT01946204 i Saad 2018, i doniesienia konferencyjne: Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	Data odcięcia: analiza główna 19 maja 2017 r.: mediana okresu obserwacji 20,3 miesiące Dodatkowa ocena (doniesienie Small 2019): 17 maja 2018 r.: mediana okresu obserwacji 32 miesiące Rekrutacja do badania: 14 października 2013 r. – 15 grudnia 2016 r.	tak [^]	806 vs 401	analiza skuteczności: ITT* analiza jakości życia: mITT** analiza bezpieczeństwa^^	332 ośrodki w 26 krajach Ameryki Północnej, Europy i regionu Azji i Pacyfiku (w tym w Polsce)	Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018, Tombal 2019 NCT02003924 i doniesienia konferencyjne: Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018.)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	datą odcięcia danych: 28 czerwca 2017 mediana okresu obserwacji dla grupy ENZ: 18,4 mies. mediana okresu obserwacji dla grupy PBO: 11,1 mies. Ocena bezpieczeństwa: 30 dni po ostatniej dawce leku Rozszerzony okres obserwacji: od przyjęcia ostatniej dawki leku co 16 tyg. aż do wystąpienia zgonu.	tak ^{^^^}	933 vs 468	analiza skuteczności: ITT*, eITT*** analiza jakości życia: mITT** analiza bezpieczeństwa^^	ponad 300 ośrodków w 32 krajach (w tym w Polsce)	Pfizer i Astellas Pharma

[^] oszacowano, że do próby należy włączyć 1200 pacjentów (372 zdarzenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia HR na poziomie 0,7 dla przerzutu lub zgonu w grupie APA + ADT vs PBO + ADT z poziomem istotności 0,05 w teście dwustronnym;

^{^^} chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia;

^{^^^} Początkowo planowano włączenie około 1560 pacjentów w celu zaobserwowania przynajmniej 574 pierwszorzędnymi punktami końcowymi (przynajmniej 480 zgonów). Na podstawie wyników skuteczności z badania STRIVE zmniejszono liczbę włączonych osób do 1440, tak aby zaobserwować co najmniej 440 pierwszorzędnymi punktami końcowymi. co umożliwiło uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia HR na poziomie 0,72.

* populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszyscy pacjenci poddani randomizacji;

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

** pacjenci z populacji ITT, dla których dostępny był pomiar wyjściowy i przynajmniej jeden kolejny pomiar w ramach kwestionariuszy FACT-P lub EQ-5D-3L dla badania *SPARTAN* i FACT-P lub EQ-5D-5L dla badania *PROSPER*.

*** eITT (*evaluable intention-to-treat*), czyli populacja wszystkich pacjentów z populacji ITT, u których brak choroby przerzutowej przy włączeniu został potwierdzony radiologicznie przez centralną komisję.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badania *SPARTAN* i *PROSPER* były podobne pod względem metodyki. Zarówno badanie *SPARTAN*, jak i *PROSPER* były dużymi wieloośrodkowymi (odpowiednio 332 ośrodki w 26 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce oraz 300 ośrodków w 32 krajach w tym w Polsce) próbami RCT, w których do każdej włączono porównywalną liczbę pacjentów (odpowiednio 1207 vs 1401) chorych na nmCRPC, których przydzielano w wyniku randomizacji do grupy interwencji lub PBO w stosunku 2:1. W ocenie skuteczności pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów (MFS), w obu badaniach uwzględniano podobne drugorzędowe punkty końcowe, a w ocenie jakości życia stosowano odpowiednio kwestionariusze FACT-P, FACT-G i EQ-5D-3L dla badania *SPARTAN* oraz FACT-P, EQ-5D-5L, BPI-SF dla badania *PROSPER*. W obu badaniach pacjenci stosowali jednocześnie leczenie ADT przed włączeniem i w trakcie trwania badania. Inne leczenie przeciwnowotworowe, z wyjątkiem leczenia preparatami zapobiegającymi rozwojowi zdarzeń kostnych, było w obydwu badaniach zabronione. Mediana okresu obserwacji w badaniu *SPARTAN* wynosiła 20,3 mies. łącznie dla obu ramion. Mediana okresu obserwacji w badaniu *PROSPER* była krótsza i wynosiła 18,4 mies. dla grupy ENZ i 11,1 mies. dla grupy PBO, nie przedstawiono mediany łącznie dla obu ramion.

Analiza skuteczności w obu badaniach została przeprowadzona w populacji ITT, a analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W obu badaniach, w każdym ramieniu 3 osoby nie otrzymały przypisanego przy randomizacji leczenia i z tego powodu nie zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa. Odsetek osób, które przerwały udział w badaniu był wyższy dla obu ramion badania *SPARTAN* w porównaniu do analogicznych ramion badania *PROSPER* (39% vs 31,7% w grupie interwencji i 69,6% vs 61,8% w grupie PBO). Najczęstszą przyczyną przerwania badania w obu badaniach była progresja choroby, którą obserwowano znacznie częściej w grupie PBO, co jest związane ze skutecznością stosowanych terapii. Odsetek osób utraconych z badania był niewielki w każdym z badań i wynosił 0,2% (2 osoby) w badaniu *SPARTAN* i 0,2% (3 osoby) w badaniu *PROSPER*. Częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia w ramach badania była porównywalna w powyższych badaniach i nieznacznie wyższa w grupie interwencji niż PBO.

W badaniu *PROSPER* leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej w ocenie centralnej zaślepionej komisji. Sam wzrost PSA nie był wystarczającym powodem do zakończenia leczenia. Zakończenie leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej było dozwolone. Pacjenci którzy zakończyli leczenie uczestniczyli w wizycie kontrolnej około 30 dni od ostatniej dawki leku i przechodzili do fazy długoterminowej obserwacji, w czasie

której co 16 tyg. oceniani status przeżycia, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, użycie opioidów, zdarzenie kostno-szkieletowe i interwencje z powodu lokoregionalnej progresji nowotworu.

Również w badaniu *SPARTAN* leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej (wystąpienia przerzutów odległych) w ocenie centralnej zaślepionej komisji lub rozwinięcia nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Po zakończeniu leczenia z powodu wystąpienia progresji radiologicznej pacjenci przechodzili do fazy długotrwałej obserwacji, w której oceniane było: rozwinięcie progresji objawowej, rozpoczęcie terapii przeciwnowotworowej (w szczególności chemioterapii) co 4 mies. aż do śmierci, utraty z obserwacji lub wycofania zgody, którekolwiek wystąpiło pierwsze. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie przed wystąpieniem progresji radiologicznej również przechodzili do fazy długoterminowej obserwacji, w której co 16 tyg. oceniano progresję radiologiczną i co 4 mies. oceniano: rozwinięcie progresji objawowej, rozpoczęcie terapii przeciwnowotworowej (w szczególności chemioterapii). W momencie odśledzenia badania możliwe było otrzymanie przez pacjentów z grupy placebo leczenia apalutamidem (*cross-over*) – przy czym dane pochodzące z pierwszej analizy wyników nie zostały jeszcze obciążone tym faktem.

Szczegółowy przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
<i>SPARTAN</i>	<i>PROSPER</i>
Skryning: 2132	Skryning: 2874
<u>Włączenie do badania (randomizacja):</u>	
ogółem: N=1207 grupa APA: N=806 grupa PBO: N=401	ogółem: N=1401 grupa ENZ: N=933 grupa PBO: N=468
<u>Analiza skuteczności:</u>	
APA: N=806 (100%) PBO: N=401 (100%)	ENZ: N=933 (100%) PBO: N=468 (100%)
<u>Analiza bezpieczeństwa:</u>	
APA: N=803* PBO: N=398^	ENZ: N=930* PBO: N=465^
<u>Przerwanie leczenia:</u>	
APA:	ENZ:
• ogółem: 314 (39%**)	• ogółem: 296 (31.7%**)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
<ul style="list-style-type: none"> • utrata z obserwacji: 1 (0,1%) • AEs: 85 (10,6%) • progresja choroby: 155 (19,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • utrata z obserwacji: 2 (0,2%) • AEs: 91 (9,8%) • radiologiczna progresja choroby: 135 (14,5%) • progresja PSA: 3 (0,3%) • nieprzestrzeganie protokołu: 1 (0,1%) • wycofanie zgody: 49 (5,3%) • inne: 18 (1,9%)
PBO: <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 279 (69,6%**) • utrata z obserwacji: 1 (0,3%) • AEs: 28 (7,0%) • progresja choroby: 210 (52,8%) 	PBO: <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 289 (61,8%**) • utrata z obserwacji: 1 (0,2%) • AEs: 29 (6,2%) • radiologiczna progresja choroby: 196 (41,9%) • progresja PSA: 11 (2,4%) • nieprzestrzeganie protokołu: 2 (0,4%) • wycofanie zgody: 34 (7,3%) • inne: 19 (4,1%)

* 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia;

^ 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia;

** obliczono na podstawie dostępnych danych

Istotnym aspektem mogącym mieć wpływ na ocenę punktów końcowych, takich jak OS, jest stosowanie przez pacjentów kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu analizowanego leczenia.

Tabela 50. Charakterystyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej zastosowanej po zakończeniu analizowanego leczenia, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 19 maja 2017 r.

pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej	SPARTAN			PROSPER		
	APA + ADT, N =	PBO + ADT, N =	RR (95% CI)^^^	ENZ + ADT, N = 930	PBO + ADT, N = 465	RR (95% CI)^^^
Pierwsza zastosowana terapia, następująca po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 19 maja 2017 r.						
≥1 terapia przeciwnowotworowa, n (%)	165 (52,5)^	217 (77,7)^	0,68 (0,60; 0,76) p < 0,0001	138 (15)*	222 (48)*	0,31 (0,26; 0,37) p < 0,0001
Octan abirateronu, n (%)	125 (75,8^^)	161 (74,2^^)	1,02 (0,91; 1,15) p = 0,7260	52 (38)**	81 (36)**	1,03 (0,78; 1,36) p = 0,8190
Enzalutamid, n (%)	20 (12,1^^)	28 (12,9^^)	0,94 (0,55; 1,61) p = 0,8195	ND	ND	ND
Docetaksel, n (%)	15 (9,1^^)	18 (8,3^^)	1,10 (0,57; 2,11) p = 0,7838	37 (27)**	48 (22)**	0,73 (0,53; 1,02) p = 0,0638
Bikalutamid, n (%)	bd.	bd.	–	13 (9)**	20 (9)**	1,05 (0,54; 2,03) p = 0,8953
Inna, n (%)	bd.	bd.	–	36 (26)**	73 (33)**	0,79 (0,57; 1,11) p = 0,1793
Kabaziktasel	0 (0^^)	1 (0,5^^)	0,44 (0,02; 10,68) p = 0,6122	bd.	bd.	–
Sipuleucel-T	4 (2,4^^)	9 (4,1^^)	0,58 (0,18; 1,87)	bd.	bd.	–

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej	SPARTAN			PROSPER		
	APA + ADT, N =	PBO + ADT, N =	RR (95% CI) ^{^^^}	ENZ + ADT, N = 930	PBO + ADT, N = 465	RR (95% CI) ^{^^^}
			p = 0,3644			
Rad-223	1 (0,6 ^{^^})	0 (0 ^{^^})	3,94 (0,16; 96,10) p = 0,4002	bd.	bd.	–

* procent całkowitej liczby pacjentów w ramieniu;
** procent z liczby pacjentów, którzy przyjmowali ≥1 terapia przeciwnowotworowa w danym ramieniu (n = 138 dla ENZ, n = 222 dla PBO);
^ procent z liczby pacjentów, którzy zakończyli leczenie (n = 314 dla APA, n = 279 dla PBO);
^^ obliczono na podstawie dostępnych danych, procent z liczby pacjentów, którzy przyjmowali ≥1 terapia przeciwnowotworowa w danym ramieniu (n = 165 dla APA, n = 217 dla PBO);
^^^ obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 51. Charakterystyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej zastosowanej po zakończeniu analizowanego leczenia, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 17 maja 2018 r.

pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej	SPARTAN			PROSPER		
	APA + ADT, N = 803	PBO + ADT, N = 398	RR (95% CI) ^{^^^}	ENZ + ADT, N = 930	PBO + ADT, N = 465	RR (95% CI) ^{^^^}
Pierwsza zastosowana terapia, następująca po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 17 maja 2018 r.						
≥1 terapia przeciwnowotworowa, n (%)	249 (60 [^])	255 (79 [^])	0,77 (0,70; 0,84) p < 0,0001	138 (15)*	222 (48)*	0,31 (0,26; 0,37) p < 0,0001
Octan abirateronu, n (%)	183 (44 ^{^^})	188 (58 ^{^^})	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9530	52 (38)**	81 (36)**	1,03 (0,78; 1,36) p = 0,8190
Enzalutamid, n (%)	27 (6,6 ^{^^})	33 (10 ^{^^})	0,84 (0,52; 1,35) p = 0,4681	ND	ND	ND
Docetaksel, n (%)	20 (4,9 ^{^^})	18 (5,6 ^{^^})	1,14 (0,62; 2,10) p = 0,6793	37 (27)**	48 (22)**	0,73 (0,53; 1,02) p = 0,0638
Bikalutamid, n (%)	bd.	bd.	–	13 (9)**	20 (9)**	1,05 (0,54; 2,03) p = 0,8953
Inna, n (%)	bd.	bd.	–	36 (26)**	73 (33)**	0,79 (0,57; 1,11) p = 0,1793
Kabaziktasel	0 (0 ^{^^})	1 (0,3 ^{^^})	0,34 (0,01; 8,34) p = 0,5098	bd.	bd.	–
Sipuleucel-T	6 (1,5 ^{^^})	9 (2,8 ^{^^})	0,68 (0,25; 1,89) p = 0,4625	bd.	bd.	–
Rad-223	1 (0,2 ^{^^})	0 (0 ^{^^})	3,07 (0,13; 75,05) p = 0,4913	bd.	bd.	–

* procent całkowitej liczby pacjentów w ramieniu;
** procent z liczby pacjentów, którzy przyjmowali ≥1 terapia przeciwnowotworowa w danym ramieniu (n = 138 dla ENZ, n = 222 dla PBO);
^ procent z liczby pacjentów, którzy zakończyli leczenie (n = 412 dla APA, n = 323 dla PBO);
^^ obliczono na podstawie dostępnych danych, procent z liczby pacjentów, którzy przyjmowali ≥1 terapia przeciwnowotworowa w danym ramieniu (n = 165 dla APA, n = 217 dla PBO);
^^^ obliczono na podstawie dostępnych danych.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się bardzo dobrą jakością. W ocenie wykonanej przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration dla żadnego z rozpatrywanych aspektów nie zidentyfikowano wysokiego ryzyka błędu systematycznego. Analiza poprawności procedury randomizacji oraz jej utajnienia wykazała niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego – randomizacja wykonywana była centralnie za pomocą programów komputerowych i uwzględniała czynniki stratyfikacji (czas do podwojenia PSA [< 6 mies. lub ≥ 6 mies.], stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych (ang. *bone sparing agents*) – w badaniu *SPARTAN* i *PROSPER* oraz dodatkowo stopień miejscowego zaawansowania nowotworu – tylko w badaniu *SPARTAN*. W badaniach utrzymywano podwójne zaślepienie (za pomocą placebo) pacjentów, personelu medycznego oraz badaczy w związku z czym również w tym wypadku ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano za niskie. Dla obu badań włączonych do porównania pośredniego dostępny był protokół. W badaniu *SPARTAN* przedstawiono wyniki dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych zawartych w protokole. W badaniu *PROSPER* przedstawiono wyniki dla większości najważniejszych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole, jednak część z nich dostępna była jedynie w abstraktach konferencyjnych. Również w tym wypadku ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników (*reporting bias*) uznano za niskie. Wyniki dla czasu do wdrożenia chemioterapii, czasu do progresji bólu związanego z rakiem prostaty, a także dla analizy HRQoL przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych. Ocena MFS w badaniu *SPARTAN* i *PROSPER* była przeprowadzona przez niezależną centralną zaślepioną komisję. W obu badaniach nie osiągnięto wystarczającej liczby zdarzeń, aby zakończyć ocenę OS. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

W przeciwieństwie do badania *PROSPER* w badaniu *SPARTAN* protokół przewidywał możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie apalutamidem (*cross-over*). *Cross-over* był dopuszczony po potwierdzeniu skuteczności klinicznej leku i zniesieniu zaślepienia w badaniu. Pacjenci uprzednio randomizowani do grupy apalutamidu kontynuowali leczenie zgodnie z aktualnym protokołem w schemacie otwartym (*open-label*). Decyzja o odślepieniu badania została wydana w lipcu 2017 r. przez niezależną komisję monitorującą dane i bezpieczeństwo o stosowaniu apalutamidu, która uznała, że zebrane dane stanowią przekonujący dowód o korzyści klinicznej analizowanego leku. *Cross-over* nie zaburzał wyników prezentowanych w ramach pierwszej analizy, ale będzie wpływał na ocenę wszystkich parametrów w kolejnych analizach (w badaniu *SPARTAN* przejściu z grupy placebo na apalutamid podlegali pacjenci przed stwierdzeniem przerzutów odległych). Szczegółową ocenę jakości badań przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration zamieszczono w poniższej tabeli.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
SPARTAN	Randomizacja 2:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o czynniki stratyfikacji: wyjściowa mediana czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (N0 vs N1)	tak (komputerowa); kody randomizacyjne oraz dane przechowywano w sposób umożliwiający dostęp wyłącznie niezależnej komisji i były upubliczniane jedynie po zakończeniu badania i zamknięciu bazy danych	podwójne zaślepienie badaczy, personelu, personelu zatrudnionego przez sponsora oraz pacjentów; pacjenci, personel badawczy oraz przedstawiciele sponsora nie znali stężenia PSA chorych aż do momentu zniesienia zaślepienia w lipcu 2017 r.; PBO dopasowane do APA	Dane dotyczące pacjentów były zbierane na poziomie lokalnym przez badaczy, następnie były konwertowane do formy elektronicznej opisów przypadków zgodnie z szablonem przygotowanym przez sponsora; z kolei informacje na temat bezpieczeństwa oraz pierwotnej analizy skuteczności do momentu zniesienia zaślepienia były analizowane przez niezależną komisję zatrudnioną przez sponsora badania;	analizy skuteczności w populacji ITT; ocena bezpieczeństwa w <i>safety population</i> , czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisanego leczenia. Odsetek chorych utraconych z badania był bardzo niski: 1 chorych w grupie APA (0,1%) oraz 1 chorych w grupie PBO (0,3%)	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole	<i>Cross-over</i> może mieć wpływ na kolejne analizy, np. OS lub PFS. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego
PROSPER	Randomizacja przeprowadzona centralnie komputerowo przy użyciu interaktywnego systemu głosowego IXRS i przypisaniem numeru ID z randomizacją do grupy interwencji lub placebo w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: czas do podwojenia PSA (≤ 6 mies. lub > 6 mies.), stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych (z ang. <i>bone sparing agents</i>),	tak (komputerowa)	podwójne zaślepienie utrzymywane przez cały okres badania w stosunku do pacjentów i całego personelu medycznego oraz pracowników sponsora, PBO dopasowane do ENZ	Podwójne zaślepienie. Ocena badań obrazowych była dokonywana zarówno na poziomie lokalnym, jak i na poziomie centralnym przez zaślepioną niezależną komisję.	analizy skuteczności w populacji ITT oraz eITT*; ocena bezpieczeństwa w <i>safety population</i> , czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisanego leczenia. Odsetek chorych utraconych z badania był bardzo niski i wynosił 2 chorych w grupie ENZ (0,2%) oraz 1 chorego w grupie PBO (0,2%)	Dostępny protokół badania. Wyniki dla następujących drugorzędowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole przedstawiono jedynie w doniesieniach konferencyjnych: czas do progresji bólu związanego z rakiem prostaty czas do wdrożenia chemioterapii, analiza jakości życia.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego

- Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić);

Erleada (apalutamid)

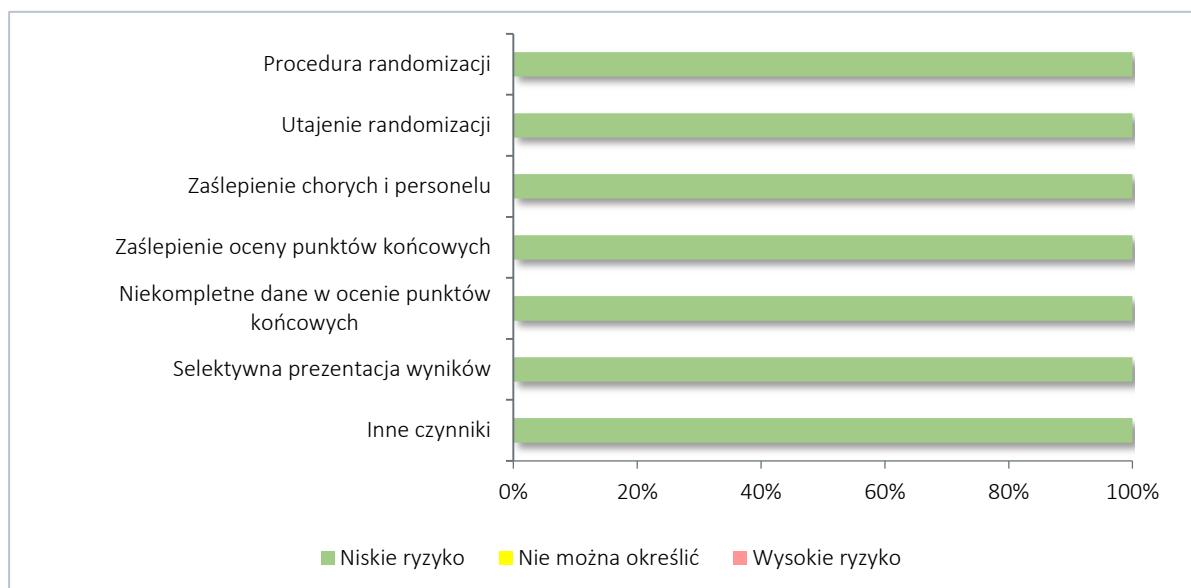
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

* eITT (*evaluable intention-to-treat*), czyli grupa wszystkich pacjentów z populacji ITT, u których brak choroby przerzutowej przy włączeniu został potwierdzony radiologicznie przez centralną komisję.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego.



14.1.2 Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Kryteria selekcji pacjentów do badań opisywanych w porównaniu pośrednim były spójne pomiędzy badaniami, zwłaszcza w kontekście charakterystyki jednostki chorobowej oraz towarzyszącego leczenia i umożliwiały włączenie stosunkowo podobnej populacji. Kryteria selekcji do badań były również spójne z proponowanymi kryteriami włączenia w proponowanym programie lekowym dla preparatu Erleada. Nieznaczne różnice w niektórych kryteriach włączenia i wykluczenia pomiędzy uwzględnionymi badaniami nie powinny mieć wpływu na podobieństwo włączonej populacji.

14.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Wiek, płeć, rozpoznanie jednostki chorobowej

W obu uwzględnionych badaniach włączano dorosłych mężczyzn ≥ 18 r.ż. chorych na opornego na kastrację (w badaniu *SPARTAN* zdefiniowane jako wzrost stężenia PSA w ≥ 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg. oraz stężenie PSA w ostatnim pomiarze ≥ 2 $\mu\text{g/l}$, pomimo utrzymywania się stężenia testosteronu na kastracyjnym poziomie < 50 ng/dl) gruczolakoraka gruczołu krokowego potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie (bez różnicowania neuroendokrynnego lub cech raka drobnokomórkowego) bez obecnych przerzutów odległych. W badaniu *PROSPER* oporność na kastrację zdefiniowano podobnie do definicji w badaniu *SPARTAN* za wyjątkiem tego, że wymagany wzrost stężenia PSA musiał wystąpić w kolejnych oznaczeniach. W obu badaniach zachowano warunek potwierdzenia przyrostu stężenia, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), co jest zgodne z założeniami programu lekowego. Włączani pacjenci musieli mieć wyjściowe wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów i zgonu z powodu raka, zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA w ciągu ≤ 10 mies. podczas trwania terapii deprivacji androgenów. Wymagano także, aby włączane osoby miały prawidłowy lub nieznacznie obniżony poziom sprawności wg ECOG 0 lub 1.

Dotychczasowe leczenie

We włączonych badaniach pacjenci musieli być w trakcie ciągłej ADT (terapia analogami lub antagonistami GnRH, lub obustronna orchidektomia) w momencie włączenia do badania i utrzymywać ADT przez czas trwania badania. Dozwolona była także terapia preparatami zapobiegającymi rozwojowi zdarzeń kostnych, takimi jak bisfosfoniany lub denosumab pod warunkiem włączenia jej ≥ 4 tyg. przed randomizacją i utrzymywaniem stałej dawki leków w ostatnich 4 tyg. przed włączeniem. Leczenie inhi-

bitorami receptorów androgenowych pierwszej generacji, estrogenami, inhibitorami 5- α reduktazy lub jakkolwiek inna terapia przeciwnowotworowa musiały zostać zakończone ≥ 4 tyg. przed włączeniem. Kryterium wykluczenia w obydwóch badaniach było stosowanie kiedykolwiek terapii antyandrogenowej drugiej generacji (np. enzalutamid), inhibitorów CYP17 (np. octan abirateronu, ketokonazol) oraz chemioterapii cytotoksycznej (za wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej i neoadjuwantowej w badaniu *SPARTAN*).

Pozostałe kryteria

W uwzględnionych badaniach wykluczano także chorych z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (podobnie zdefiniowane w uwzględnionych badaniach), z niską oceną sprawności w skali ECOG (2-5), z dodatnim wywiadem w kierunku zachorowania na inne nowotwory, z wywiadem dotyczącym padaczki i występowania drgawek, istotnych chorób sercowo naczyniowych i zaburzeń wchłaniania oraz chorych nie mających możliwości stosowania się do protokołu badania. W trakcie trwania badania konieczne było stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji w przypadku współżycia pacjenta z partnerką zdolną do zajścia w ciążę.

Wiarygodność zewnętrzna

W większości kryteriów selekcji pacjentów do badań *SPARTAN* i *PROSPER* odnotowano zgodność z kryteriami włączenia i wykluczenia do proponowanego programu lekowego pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”. W przypadku oporności na leczenie w badaniu *SPARTAN* początkowa definicja była w pełni zgodna z kryteriami programu lekowego, natomiast po zmianie protokołu celem przyspieszenia rekrutacji pacjentów, usunięto z niej zapis o konieczności wykazania wzrostu stężenia PSA w trzech kolejnych pomiarach oraz wymóg dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir. W badaniu *PROSPER* definicja oporności na kastrację nie odpowiadała też w pełni wymogom programu lekowego, gdyż nie zawierała zapisów odnośnie konieczności dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir. Niemniej, w przypadku obu prób klinicznych, uproszczenie kryteriów oporności na kastrację, przy zachowaniu warunku potwierdzenia przyrostu stężenia, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), nie stanowi ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej.

Szczegółową charakterystykę kryteriów włączenia i wykluczenia oraz ich zgodność z projektem programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 53. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

SPARTAN	PROSPER	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa		
<p>rak gruczołu krokowego – histologicznie lub cytologicznie potwierdzony (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego)</p>	<p>rak gruczołu krokowego – histologicznie lub cytologicznie potwierdzony (bez różnicowania neuroendokrynnego, cech raka drobnokomórkowego lub sygnetowatokomórkowego)</p>	<p>histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego – zgodność w obu badaniach (kryterium potwierdzenia histologicznego w programie lekowym jest bardziej wiarygodne)</p> <p>jako <u>kryterium wykluczenia</u>: rozpoznanie raka gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego – zgodność w obu badaniach</p>
<p>brak przerzutów odległych oraz przerzutów w węzłach chłonnych (regionalnych i odległych) w scyntygrafii oraz TK jamy brzusznej, miednicy, klatki piersiowej i głowy) oraz przerzuty w węzłach chłonnych (regionalnych i odległych)</p> <p>Pacjenci z zajęciem miedniczych węzłów chłonnych o rozmiarze <20 mm w osi krótkiej [N1], zlokalizowanych poniżej rozwidlenia aorty (lub zgodnie z definicją z protokołu poniżej podziału aorty/tętnicy biodrowej wspólnej) mogli zostać włączeni do badania</p>	<p>brak przerzutów odległych – brak dowodów występowania choroby przerzutowej w przeszłości oraz obecnie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego (dla tkanek miękkich) lub w badaniu radioizotopowym całego ciała (dla kości) – oceniane lokalnie i centralnie przez zaślepioną komisję</p> <p>Pacjenci z chorobą tkanek miękkich miednicy mogli być włączeni jeśli zmiana nie klasyfikowała się jako zmiana docelowa (<i>target lesion</i>), w szczególności zajęcie węzłów chłonnych poniżej podziału aorty pozwalało na włączenie do badania jeśli wymiar największego węzła chłonnego w osi krótkiej wynosił <15 mm</p>	<p>brak przerzutów odległych – zgodność w obu badaniach (w przypadku raka gruczołu krokowego przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych definiowane są jako przerzuty odległe)</p>
<p>oporność na kastrację – progresja choroby przy włączeniu pomimo ADT (wzrost stężenia PSA ≥ 3 oznaczeniach wykonanych w odstępie ≥ 1 tyg. z ostatnim wynikiem stężenia PSA ≥ 2 ng/ml ($\mu\text{g/l}$)[^]</p> <p>W przypadku tego kryterium na początku wymagano, aby wzrost stężenia PSA nastąpił w 3 kolejnych (<i>consecutive</i>), a dwa wzrosty wynosiły 50% powyżej wartości nadir</p>	<p>oporność na kastrację – progresja choroby przy włączeniu pomimo ADT (wzrost stężenia PSA w ≥ 3 kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie ≥ 1 tyg. z ostatnim wynikiem stężenia PSA ≥ 2 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) oceniany w laboratorium lokalnym)</p> <p>PSA przy włączeniu ≥ 2 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) – ocena w laboratorium centralnym</p>	<p>stadium oporności na kastrację, określone na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzących do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml – w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprywacji androgenowej, lub po kastracji chirurgicznej – zgodność w obu badaniach: zachowano warunek potwierdzenia przyrostu stężenia, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów nie stanowi ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej</p>
kastracyjne stężenie testosteronu – stę-	kastracyjne stężenie testosteronu – stę-	kastracyjne stężenie testosteronu po-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

<i>SPARTAN</i>	<i>PROSPER</i>	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego
żenie testosteronu <50 ng/dl (1,73 nmol/l)	żenie testosteronu <50 ng/dl (1,73 nmol/l)	niżej 50 ng/dl (< 1,72 nmol/l) – zgodność w obu badaniach
pacjenci po kastracji – chirurgicznej (obustronna orchidektomia) lub w trakcie farmakologicznej kastracji (GnRH agoniści/antagoniści)	pacjenci po kastracji – chirurgicznej (obustronna orchidektomia) lub w trakcie farmakologicznej kastracji (GnRH agoniści/antagoniści)	oporność na kastrację w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprivacji androgenowej, lub po kastracji chirurgicznej – zgodność w obu badaniach
wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów – zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA w ciągu ≤ 10 mies. podczas przewlekłej terapii deprivacji androgenów (wartość podwojenia stężenia PSA obliczano przy użyciu co ≥3 wartości stężeń PSA podczas ciągłej ADT)*	wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów – czas do podwojenia stężenia PSA ≤10 mies. obliczony przez sponsora przy użyciu metody Pound et al., 1999.	wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy – zgodność w obu badaniach
ECOG 0 lub 1	ECOG 0 lub 1	stan sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO – zgodność w obu badaniach
Wcześniejsze leczenie		
preparaty zapobiegający rozwojowi zdarzeń kostnych – były dozwolone, chorzy którzy otrzymywali takie, wskazane do leczenia osteoporozy (w dawce i schemacie odpowiednim dla takiej terapii, np. denosumab, czy kwas zoledronowy) musieli otrzymywać stabilne dawkowania w okresie ≥4 tyg. przed randomizacją	preparaty zapobiegający rozwojowi zdarzeń kostnych – były dozwolone, jeśli pacjent otrzymywał bisfosfoniany lub denosumab wcześniej powinien je kontynuować w czasie trwania badania, jednak musieli otrzymywać stabilne dawkowania w okresie ≥4 tyg. przed randomizacją	-
ADT – w przypadku pacjentów z farmakologiczną kastracją, przewlekłe dawkowanie GnRH musiało zostać rozpoczęte ≥4 tyg. przed randomizacją i musiało być kontynuowane przez cały czas trwania badania, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu	ADT – trwająca terapia deprivacji androgenów przy użyciu antagonistów/agonistów GnRH lub wcześniejsza obustronna orchidektomia	zgodność w obu badaniach
pacjenci, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bicalutamid i nilutamid) musieli przejść ≥4 tyg. okres wymywania (<i>washout</i>) przed randomizacją, po którym wymagano wystąpienia postępującej progresji choroby (wzrost stężenia PSA)	pacjenci, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bicalutamid i nilutamid, octan cyproteronu) musieli zakończyć ich przyjmowanie ≥4 tyg. przed randomizacją	-
pacjenci, którzy otrzymywali inhibitory 5-α-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogeny (niezależnie od stosowanej dawki) i jakiegokolwiek inne terapie przeciwnowotworowe, w tym adjuwantowej i neoadjuwantowej chemioterapii, leki będących w fazie badań klinicznych (z ang. <i>investigational agent</i>), glikokortykosteroidy musieli zakończyć ich przyjmowanie ≥4 tyg. przed randomizacją	pacjenci, którzy otrzymywali inhibitory 5-α-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogeny lub leki biologiczne (szczepionki, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne) na raka prostaty, leki będących w fazie badań klinicznych (z ang. <i>investigational agent</i>), glikokortykosteroidy musieli zakończyć ich przyjmowanie ≥4 tyg. przed randomizacją	-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN	PROSPER	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego
Inne		
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wiek ≥ 18 lat • prawidłowa funkcja narządów, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ○ Kreatynina w osoczu $\leq 2 \times$ GGN ○ Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ ○ Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wiek ≥ 18 lat • ECOG 0 lub 1 • prawidłowa funkcja narządów, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT/AST $< 2,5 \times$ GGN ○ bilirubiny w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta) ○ kreatynina osocza ≤ 2 mg/dl ○ neutrofile $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ ○ płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ○ hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl ○ albumina osocza ≥ 3 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18. roku życia – zgodność w obu badaniach • kryterium wykluczenia: ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) – zapisy w programie lekowym wynikają z ostatecznych zapisów rejestracyjnych, w obu badaniach klinicznych stosowano bardziej restrykcyjną ocenę czynności wątroby
Kryteria wykluczenia		
Jednostka chorobowa		
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów odległych na podstawie badań obrazowych lub innych źródeł informacji (potwierdzonych przez zaślepioną niezależną komisję centralną, BICR, z ang. <i>blinded independent central review</i>), w tym zajęcie OUN i kręgosłupa lub opon mózgowych lub takie przerzuty w wywiadzie (wyjątkiem stanowiły węzły chłonne o rozmiarze < 2 cm zlokalizowane w miednicy na osi krótkiej [N1] poniżej rozwidlenia aorty) • Objawowa, lokalno-regionalna choroba wymagająca zastosowania interwencji medycznej (np. umiarkowana lub ciężka niedrożność dróg moczowych lub wodonercze, spowodowane guzem pierwotnym) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów odległych na podstawie badań obrazowych lub innych źródeł informacji w tym obecność lub podejrzenie przerzutów do mózgu lub opon mózgowych (z ang. <i>leptomeningeal disease</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność przerzutów odległych – zgodność w obu badaniach
Inne		
<ul style="list-style-type: none"> • Napady padaczki lub stany mogące je poprzedzać w wywiadzie (np. udar w ciągu roku przed randomizacją czy malformacja mózgu) • Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu <i>in situ</i> w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją • Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, 	<ul style="list-style-type: none"> • padaczka, drgawki lub stany podnoszące ryzyko drgawek w wywiadzie • inny inwazyjny nowotwór w okresie ≤ 3 lat od randomizacji (z wyjątkiem w pełni wyleczonego nowotworu o niskim prawdopodobieństwie nawrotu w opinii badacza) • utrata przytomności lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA) < 12 mies. od randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia – zgodność w obu badaniach • niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego – zgodność w obu badaniach • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze – zgodność w obu badaniach

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN	PROSPER	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego
<p>zawał serca, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa – w ciągu 6 mies. przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie • Aktywne zakażenia, takie jak HIV • Inny stan pacjenta, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania • <4 tyg. od poważnej operacji lub radioterapii do momentu randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym m. in. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 170 mmHg lub rozkurczowe ≥ 105 mmHg) • zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie • duży zabieg operacyjny <4 tyg. od randomizacji • nadwrażliwość na lek i substancje pomocnicze • inny stan pacjenta, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania • duży zabieg operacyjny <4 tyg. od randomizacji 	

[^] kryteria włączenia i wykluczenia z publikacji głównych uzupełniono na podstawie protokołu badania z późniejszymi zmianami, dostępne w suplemencie do publikacji *Saad 2018*;

^{^^} obustronna orchidektomia lub terapia agonistami lub antagonistami GnRH (z ang. *gonadotropin-releasing hormone*);

^{*} wyjściowo w protokole badania kryterium to zostało zdefiniowane jako: „wzrost stężenia PSA w 3 kolejnych (*consecutive*) oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., skutkujące dwoma 50% wzrostami stężenia w stosunku do wartości nadir, z ostatnią wartością stężenia PSA >2 ng/ml”, jednak 16 stycznia 2014 r. nastąpiła zmiana protokołu, którą wytłumaczono tym, że takie stwierdzenie o następujących po sobie wzrostach stężenia PSA nie jest zgodne z kryteriami *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)* i powoduje niezamierzony skutek w postaci wykluczania pacjentów z jednym lub więcej takimi wzrostami, ale nie następującymi po sobie, tylko w łącznym okresie oceny; także wymaganie dwóch 50% wzrostów stężenia PSA powyżej wartości nadir uznano za zbyt rygorystyczne i niezgodne z kryteriami PCWG2;

14.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w uwzględnionych badaniach włączono 2608 chorych na CRPC. W badaniu *SPARTAN* uczestniczyło 1207 pacjentów – 806 w grupie APA + ADT i 401 w grupie PBO + ADT. W badaniu *PROSPER* uczestniczyło 1401 chorych – 933 w grupie ENZ + ADT i 468 w grupie PBO + ADT. Mediana wieku była porównywalna we włączonych badaniach i wynosiła 74 lata (73 lata w grupie PBO badania *PROSPER*). Ocena w skali sprawności ECOG dla większość pacjentów (około 78-81%) wynosiła 0 pkt i wskazywała na brak ograniczeń sprawności. Mediana czasu podwojenia PSA była niższa w badaniu *PROSPER* (3,6-3,8 mc vs 4,4-4,5 mc) co wiązało się także z większym odsetkiem chorych, u których czas podwojenia PSA był ≤ 6 mies. (ok 77% w badaniu *PROSPER* vs ok 71% w badaniu *SPARTAN*). Także mediana stężenia PSA była wyższa w badaniu *PROSPER*: 10,2-11,1 vs 7,8-8,0 ng/ml. W obu badaniach zdecydowana większość chorych (około 90%) nie przyjmowała preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kost-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

nych (z ang. *bone-sparing agent*). Dane dotyczące rasy dla badania *PROSPER* pochodzą z abstraktu konferencyjnego i nie przedstawiono ich w zróżnicowaniu na poszczególne ramiona. Zdecydowana większość włączonych pacjentów była rasy białej, co umożliwiła przeniesienie wyników analizy na populację polską.

Charakterystyka włączonej populacji była zrównoważona w zakresie ramion poszczególnych badań i porównywalna pomiędzy badaniami w zakresie możliwych do porównania zmiennych. Szczegółowa charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 54. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Charakterystyka populacji	SPARTAN		PROSPER	
	APA, N = 806	PBO, N = 401	ENZ, N = 933	PBO, N = 468
Mediana wieku (zakres) [lata]	74 (48 – 94)	74 (52 – 97)	74 (50 – 95)	73 (53 – 92)
mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	7,78 (bd.)	7,96 (bd.)	11,1 (0,8 – 1071,1)	10,2 (0,2 – 467,5)
ECOG				
0	623 (77,3%)	311 (77,8%)	747 (80%)	382 (82%)
1	183 (22,7%)	89 (22,3%)	185 (20%)	85 (18%)
bd.	bd.	bd.	1 (<1%)	1 (<1%)
Rasa				
biała	524 (65%)	276 (68,8%)		71%^
żółta	93 (11,5%)	47 (11,7%)		16%^
czarna	48 (6%)	20 (5%)		b.d.
brak danych	135 (16,7%)	57 (14,2%)		b.d.
inna lub nieznana	bd.	bd.		13%^
Czas podwojenia PSA				
mediana (zakres) [mies.]	4,4 (bd.)	4,5 (bd.)	3,8 (0,4-37,4)	3,6 (0,5-71,8)
≤ 6 mies.*	576 (71,5%)	284 (70,8%)	715 (77%)	361 (77%)
> 6 mies.*	230 (28,5%)	117 (29,2%)	217 (23%)	107 (23%)
Stosowanie preparatów zapobiegający rozwojowi zdarzeń kostnych (z ang. <i>bone-sparing agent</i>)				
tak	82 (10,2%)	39 (9,7%)	105 (11%)	48 (10%)
nie	724 (89,8%)	362 (90,3%)	828 (89%)	420 (90%)

* w badaniu *PROSPER* < 6 mies. i ≥ 6 mies.

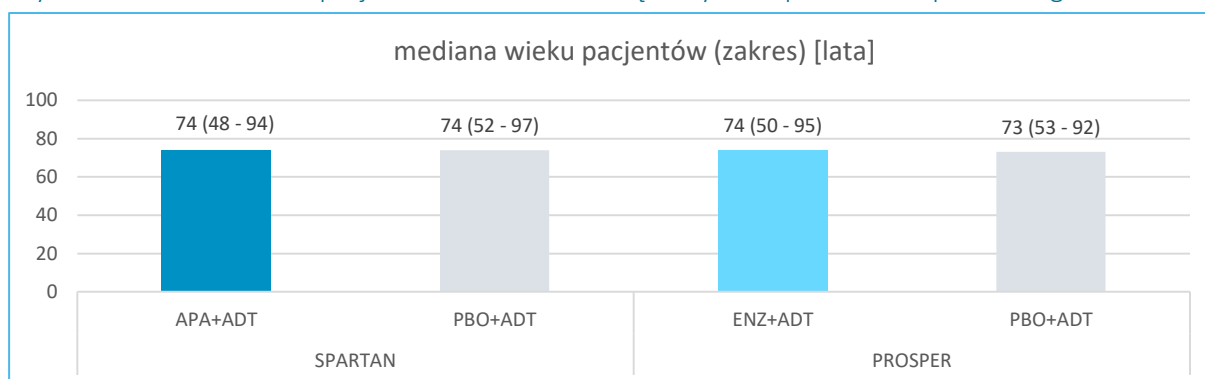
^ dane procentowe pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Tombal 2018*, nie przedstawiono danych z podziałem na ramiona badania.

Charakterystykę włączonej populacji przedstawiono również w formie graficznej na poniższych wykresach.

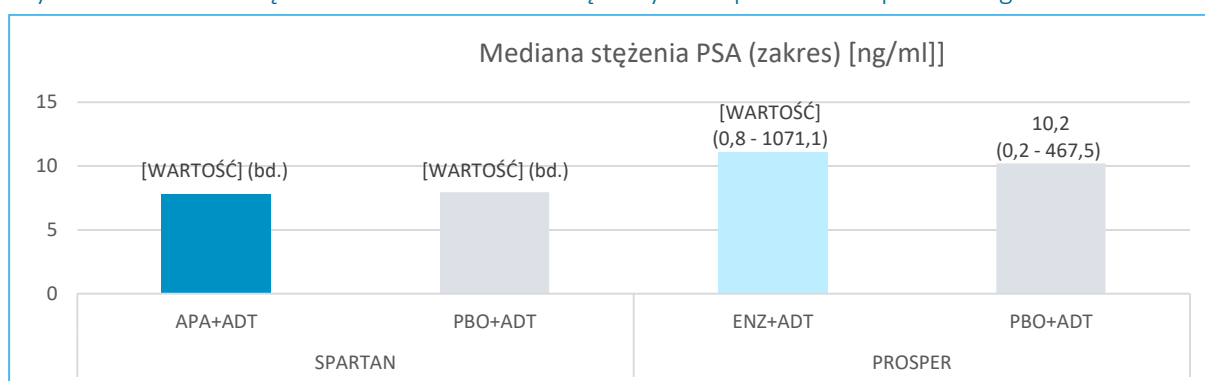
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

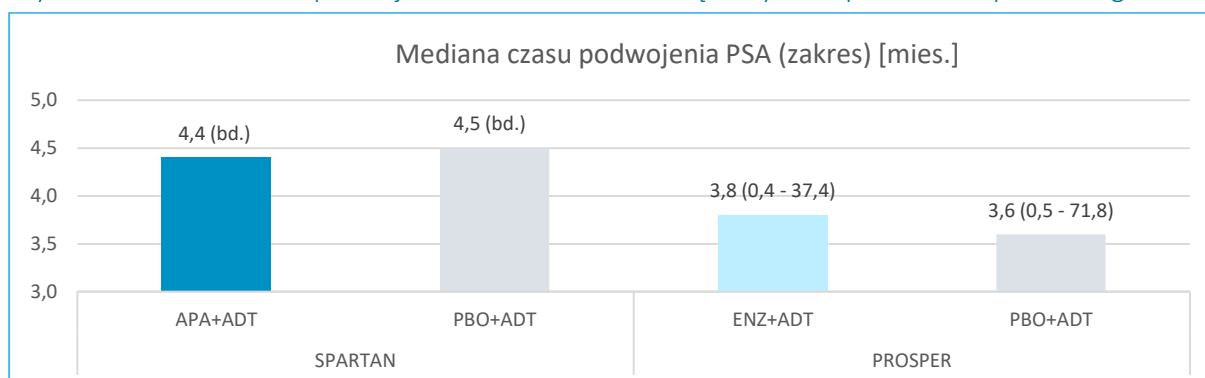
Wykres 7. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



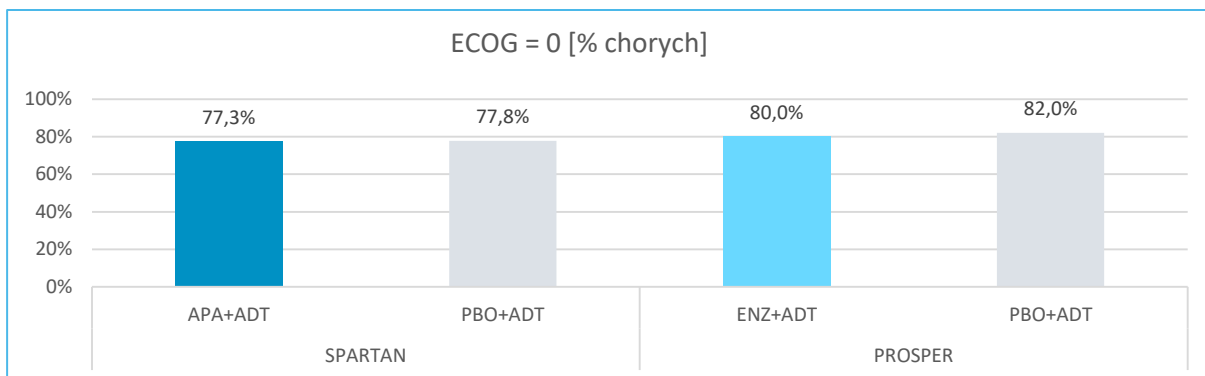
Wykres 8. Mediana stężenia PSA w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



Wykres 9. Mediana czasu podwojenia PSA w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



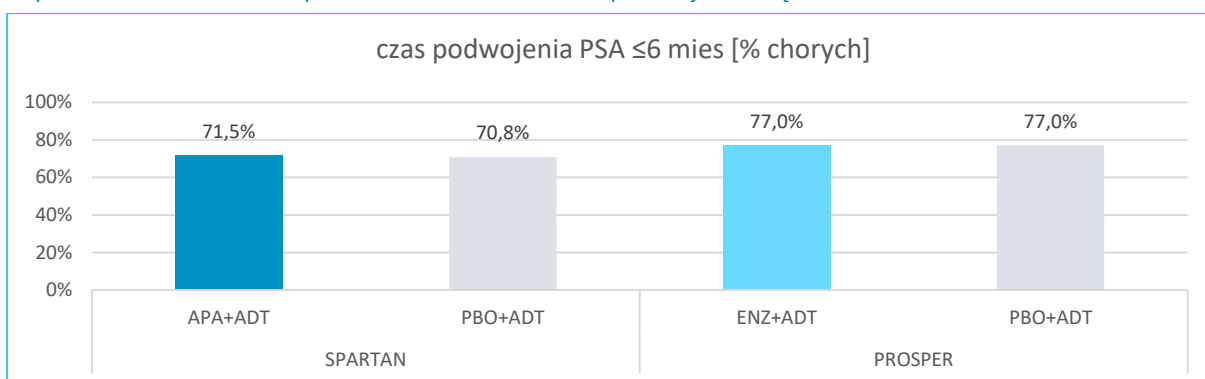
Wykres 10. Odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG = 0.



* W badaniu *PROSPER* dla 1 osoba w każdym ramieniu brakowało wyjściowych danych oceny w skali ECOG;

** pozostali pacjenci mieli wynik w skali ECOG = 1

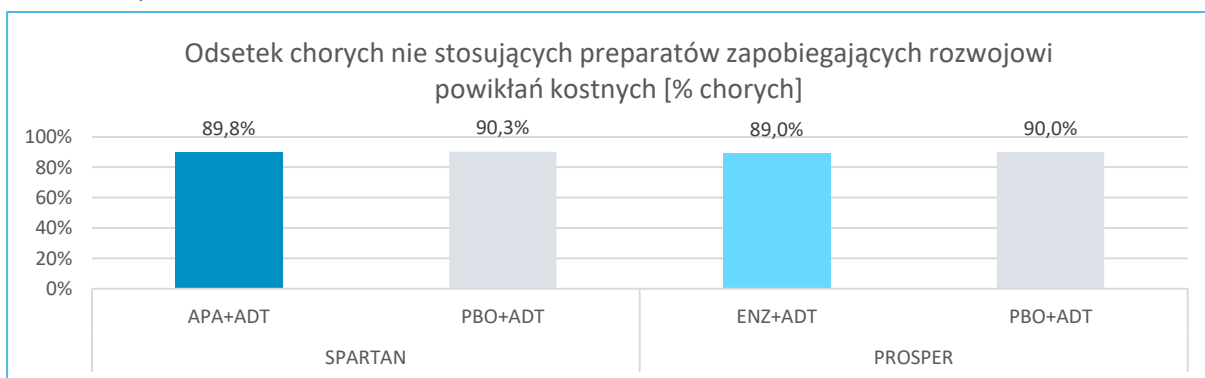
Wykres 11. Odsetek chorych w zależności od czasu podwojenia stężenia PSA.



* w badaniu *PROSPER* < 6 mies. i ≥ 6 mies;

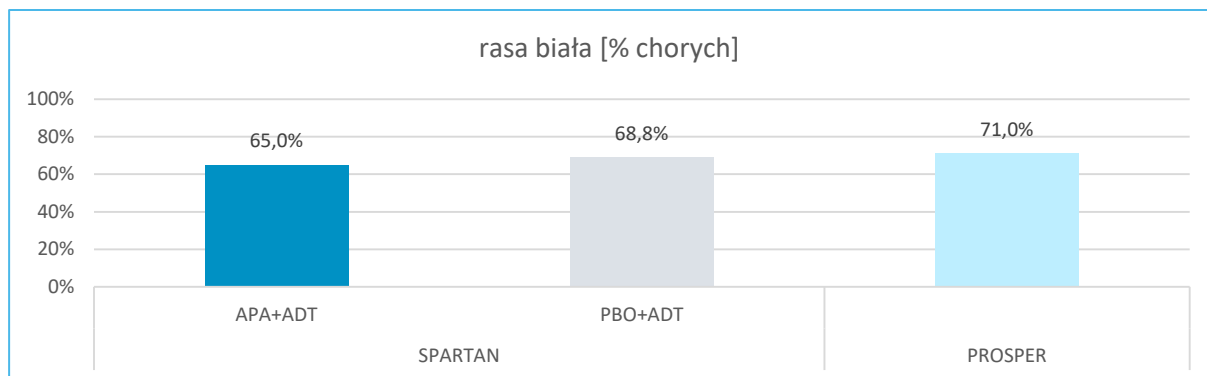
** pozostali pacjenci mieli czas podwojenia stężenia PSA > 6 mies.

Wykres 12. Odsetek chorych nie stosujących preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych.



*pozostali pacjenci stosowali preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych.

Wykres 13. Odsetek chorych rasy białej.



* w badaniu *SPARTAN* dla 16,7% w grupie APA i 14,2% w grupie PBO brakowało danych dotyczących rasy, w badaniu *PROSPER* rasę określono jako inną lub nieznaną u 13%. Dane procentowe dla badania *RPROSPER* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Tombal 2018*, nie przedstawiono danych z podziałem na ramiona badania.

14.1.3 Porównanie procedur zastosowanych w badaniach

Ocenianą interwencją w badaniu *SPARTAN* stanowił apalutamid podawany doustnie w dawce 240 mg/d, natomiast grupę kontrolną stanowiło placebo. Ocenianą interwencją w badaniu *PROSPER* stanowił enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/d, a kontrolę stanowiło placebo. Placebo w obu badaniach było identyczne pod względem wyglądu z badanym lekiem. Przypisane leczenie było stosowane samodzielnie przez pacjenta. W obu badaniach kontynuowano wcześniej stosowaną terapię deprivacji androgenów (ADT). Interwencje w obu analizowanych badaniach stosowano ciągłym, codziennym schematem podawania aż do momentu wystąpienia progresji zdefiniowanej w protokole, nieakceptowalnych AEs lub wycofania zgody przez pacjenta lub zgonu. Dozwolone było stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych. Zabronione było jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwnowotworowymi – leczenie inhibitorami receptorów androgenowych pierwszej generacji, estrogenami, inhibitorami 5- α reduktazy musiało zostać zaprzestane ≥ 4 tyg. przed randomizacją. Włączeni chorzy nie mogli także kiedykolwiek stosować terapii antyandrogenowej drugiej generacji (np. enzalutamid), inhibitorów CYP17 (np. octan abirateronu, ketokanazolem) oraz chemioterapii cytotoksycznej (za wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej i neoadjuwantowej w badaniu *SPARTAN*).

Poniższa tabela zawiera podsumowanie stosowanych interwencji we włączonych badaniach.

Tabela 55. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Leczenie	<i>SPARTAN</i> **	<i>PROSPER</i>
Interwencja	Apalutamid (APA) + ADT* : podawany doustnie w dawce 240 mg/d Każdy cykl leczenia trwał 28 dni	Enzalutamid (ENZ) + ADT* : 160 mg/d [^] w postaci 4 kaps. 40 mg podawanych 1 raz dziennie z/lub bez jedzenia przyjmowany samodzielnie

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Leczenie	SPARTAN**	PROSPER
		przez pacjenta
Komparator	PBO + ADT*: Dopasowane placebo podawane doustnie	PBO +ADT*: o wyglądzie identycznym do badanego leku, podawane tak jak ENZ.
Leczenie towarzyszące	<u>Dozwolone leczenie towarzyszące:</u> Preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych): leczenie bisfosfonianami i denosumabem jest dozwolone, jeśli zostało włączone \geq 4 tyg. przed włączeniem i dawka była stała w okresie 4 tyg. przed włączeniem. Dozwolone było stosowanie interwencji związanych z leczeniem objawów miejscowych lub regionalnych	<u>Dozwolone leczenie towarzyszące:</u> preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych (z ang. <i>bone-targeting agent</i>): leczenie bisfosfonianami i denosumabem jest dozwolone, jeśli zostało włączone \geq 4 tyg. przed włączeniem i dawka była stała w okresie 4 tyg. przed włączeniem. Wapń i witamina D ₃ są dozwolone
Leczenie zabronione	Leczenie inhibitorami receptorów androgenowych, estrogenami, inhibitorami 5- α reduktazy, lekami biologicznymi lub jakiegokolwiek inną terapią przeciwnowotworową musiały zostać zakończone \geq 4 tyg. przed włączeniem.	Chemioterapia z użyciem cytostatyków, aminoglutetymid, ketokonazol, octan abirateronu, inhibitory receptorów androgenowych, estrogeny, inhibitory 5- α reduktazy, leczenie biologiczne (szczeniaki, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne) raka prostaty lub GKS

* wszyscy pacjenci byli zobowiązani utrzymać deprywację androgenową (ADT) w czasie trwania badania (stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH lub obustronna orchidektomia w wywiadzie)

** po pierwszym wykryciu przerzutów odległych, pacjenci mogli otrzymać zapewniany przez sponsora próby octan abirateronu podawany z prednizonem; po przerwaniu leczenia stosowanego w badaniu otrzymanie octanu abirateronu z prednizonem lub jakiegokolwiek innej terapii stosowanej w leczeniu nmCRPC zależały od decyzji badacza;

^ w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia \geq 3 stopnia przewidziano schemat obniżania dawki badanego leku

14.1.4 Skuteczność kliniczna

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim uwzględniono dostępne punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności klinicznej apalutamidu i enzalutamidu. W definicji przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) w badaniu *SPARTAN* określono, że oceniano czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych w badaniach obrazowych (w ocenie zaślepionej niezależnej centralnej komisji) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej. W badaniu *PROSPER* MFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w okresie od randomizacji do 112 dni po zakończenia przyjmowania badanego leku, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. W analizie wrażliwości w badaniu *PROSPER* zdefiniowano MFS jako czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w dowolnym punkcie czasowym, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. Progresję w badaniach obrazowych (radiologiczną) w protokole badania *PROSPER* określono jako wystąpienie ≥ 1 zmiany przerzutowej do kości lub wystąpienie przerzutów w tkankach miękkich, zdefiniowanych w protokole jako progresja radiologiczna w tkankach miękkich wg kryteriów RECIST 1.1. W porównaniu pośrednim w analizie głównej użyto wyników analizy głównej MFS z badania *PROSPER*, a w analizie wrażliwości porównania pośredniego uwzględniono wyniki z analizy wrażliwości MFS badania *RPROSPER*, należy jednak zaznaczyć, że były one do siebie bardzo zbliżone. Definicje OS we włączonych badaniach były spójne. TTPP oraz odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA w obu włączonych badaniach były oceniane zgodnie z kryteriami PCWG2. Wydaje się jednak, że o ile w badaniu *SPARTAN* wyjściowa zmiana od wartości wyjściowej PSA była oceniana zgodnie z zaleceniami PCWG2 tj. w 12 tyg. od pierwszego pomiaru, to w badaniu *PROSPER* oceny tej dokonywano w 17 tyg.

Podsumowanie definicji ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Definicje punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim w badaniu *SPARTAN* oraz *PROSPER*.

Punkt końcowy	Definicja – <i>SPARTAN</i>	Definicja – <i>PROSPER</i>
Pierwszorzędowy		
Przeżycie wolne od przerzutów – MFS (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszego wykrycia przerzutów odległych w obrazowaniu w ocenie zaślepionej niezależnej centralnej komisji na podstawie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy i	Analiza główna: Czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	Definicja – SPARTAN	Definicja – PROSPER
	kości, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności które wystąpiło wcześniej + 1 dzień Ocena progresji choroby [wystąpienia przerzutów odległych] było regularnie monitorowane przez badania obrazowe, tj. TK, ewentualnie MRI, PET czy USG Ocena progresji choroby przeprowadzana była wyjściowo, a następnie co 16 tygodni aż do jej udokumentowanego stwierdzenia. Progresja musiała być potwierdzona przez niezależną komisję oceniającą wyniki badań obrazowych pod zaślepieniem	czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w okresie od randomizacji do 112 dni po zakończenia przyjmowania badanego leku, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. Analiza wrażliwości: Czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w dowolnym punkcie czasowym, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. Badania radiologiczne oceniające progresję były wykonywane co 16 tyg. (lub wcześniej w przypadku progresji klinicznej) w czasie trwania badania i oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. Progresję radiologiczną choroby w zakresie tkanek miękkich oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, możliwymi metodami obrazowania były: tomografia komputerowe/rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy, RTG/tomografia komputerowa klatki piersiowej i zalecano stosowanie tego samego rodzaju obrazowania, które było użyte u danego pacjenta przy skryningu. Progresję radiologiczną w zakresie kości rozpoznawano w przypadku pojawienia się ≥ 1 zmiany w kościach w badaniu radioizotopowym całego ciała. Nowe zmiany kostne wykryte tylko w jednym obszarze kostnym (z pięciu wyróżnionych obszarów kostnych) wymagała potwierdzenia w drugim badaniu obrazowym.
Drugorzędowe		
Przeżycie całkowite – OS (z ang. <i>Overall Survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny + 1 dzień*	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Czas do rozpoczęcia chemioterapii – TTIC (z ang. <i>Time To The Initiation Of Cytotoxic Chemotherapy</i>)	Czas od randomizacji do rozpoczęcia chemioterapii + 1 dzień	Czas od randomizacji do pierwszego użycia chemioterapii
Czas do progresji PSA – TTPP (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)	Czas od rozpoczęcia leczenia do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: <u>w przypadku spadku stężenia PSA:</u> czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości nadir, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później – potwierdzony trend wzrostowy PSA <u>w przypadku braku spadku stężenia PSA:</u>	Czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: <u>w przypadku spadku stężenia PSA w 17 tyg.:</u> wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości nadir, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później – potwierdzony trend wzrostowy PSA) <u>w przypadku braku spadku stężenia PSA</u>

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	Definicja – SPARTAN	Definicja – PROSPER
	wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości wyjściowej po 12 tyg. Stężenie PSA oceniano przez centralne laboratorium, badacze i pacjenci nie znali wartości stężenia PSA.	<u>w 17 tyg.</u> : wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości wyjściowej, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później – potwierdzony trend wzrostowy PSA) Stężenie PSA oceniano przez centralne laboratorium, badacze i pacjenci nie znali wartości stężenia PSA.
Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (ang. <i>PSA Response Rate</i>)	Odsetek pacjentów z redukcją stężenia PSA o $\geq 50\%$ wg kryteriów PCWG2 Stężenie PSA oceniano przez centralne laboratorium, badacze i pacjenci nie znali wartości stężenia PSA.	Odsetek pacjentów z redukcją stężenia PSA o $\geq 50\%$ potwierdzoną w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później Stężenie PSA oceniano przez centralne laboratorium, badacze i pacjenci nie znali wartości stężenia PSA.

* u chorych bez pomiarów poza wyjściowymi stosowano cenzorowanie w dacie randomizacji + 1 dzień; u pacjentów utraconych z obserwacji lub którzy wycofali zgodę na dalszą obserwację dane cenzorowano w ostatniej znanej dacie, w której pozostawali oni przy życiu; u pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia dane cenzorowane w dniu poprzedzającym wdrożenie takiej terapii

14.1.4.1 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

14.1.4.1.1 Analiza główna

W analizie głównej wykorzystano dane analizy głównej MFS dla badania *PROSPER*, w których MFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w okresie od randomizacji do 112 dni po zakończenia przyjmowania badanego leku, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. W poniższej tabeli przedstawiono dane pierwotne wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny MFS, wyniki analizy skuteczności dla oceny HR w poszczególnych badaniach dla tego punktu końcowego oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR. Wartość p dla analizy MFS w badaniu *PROSPER* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Stockler 2018*.

Tabela 57. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie) – analiza główna.

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	40,5	16,2	36,6 (33,1; NO)	14,7 (14,2; 15,0)
HR (95% CI), p	0,28 (0,23; 0,35), p<0,001		0,292 (0,241; 0,352), p<0,0001	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	0,96 (0,72; 1,27); NS			

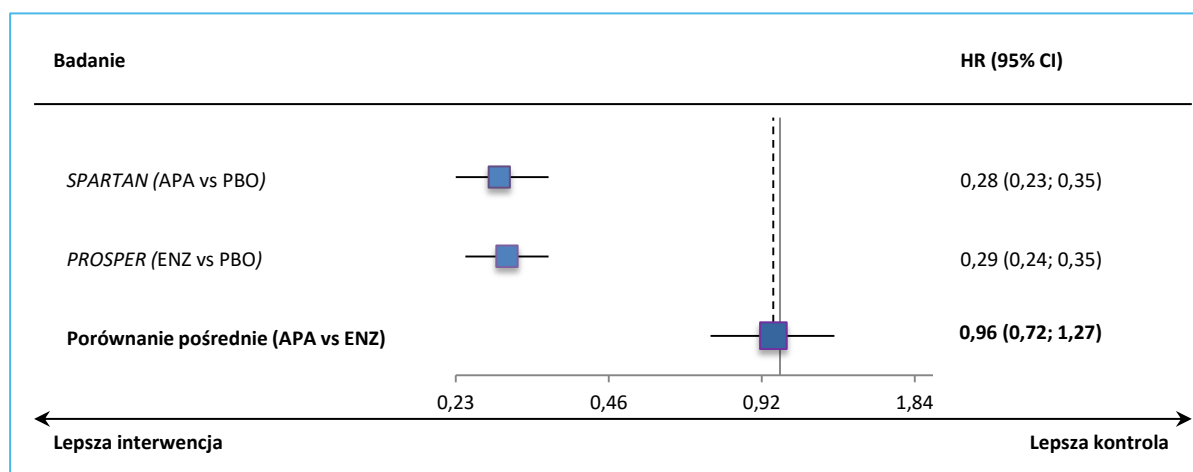
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

NO – nie osiągnięto.

W analizie MFS, w ocenie centralnej stwierdzono 72%, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu u pacjentów otrzymujących APA + ADT w porównaniu do grupy PBO + ADT: HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35). Wyniki oceny MFS, w ocenie centralnej dla ENZ + ADT wykazały 71% istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu w porównaniu do grupy PBO + ADT. Mediany MFS dla APA + ADT vs PBO + ADT i dla ENZ + ADT vs PBO + ADT wynosiły odpowiednio 40,5 mies. vs 16,2 mies. i 36,6 mies. vs 14,7 mies. Porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na MFS: HR = 0,96 (95% CI: 0,72; 1,27). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 14. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.1.2 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykorzystano dane analizy wrażliwości MFS dla badania *PROSPER*, w których MFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji w badaniach obrazowych (w ocenie niezależnej komisji, w dowolnym punkcie czasowym) lub zgonu, bez względu na przyczynę, w dowolnym punkcie czasowym, bez stwierdzenia progresji radiologicznej, którekolwiek wystąpi pierwsze. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny MFS, wyniki analizy skuteczności dla oceny HR w poszczególnych badaniach dla tego punktu końcowego oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR.

Tabela 58. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie) – analiza wrażliwości.

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	40,5	16,2	36,0	14,7
HR (95% CI), p	0,28 (0,23; 0,35), p<0,001		0,292 (0,241; 0,352), p<0,0001	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>0,95 (0,71; 1,25); NS</u>			

Porównanie pośrednie APA z ENZ, w ramach analizy wrażliwości również nie wykazało istotnych statystycznie różnic w MFS pomiędzy ocenianymi interwencjami: HR = 0,95 (95% CI: 0,71; 1,25), potwierdzając wnioski płynące z analizy głównej.

14.1.4.1.3 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), analiza w podgrupach

W obu włączonych badaniach wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS) zostały przedstawiona także z podziałem na podgrupy w zależności od czasu podwojenie PSA, wyjściowego stężenia PSA, rejonu geograficznego, wieku pacjentów, wyjściowej oceny w skali ECOG i stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych, i dla tych punktów możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. W niniejszej analizie pominięto porównanie ze względu na region geograficzny. Porównanie MFS ze względu na wiek było możliwe tylko dla najstarszej grupy pacjentów, tj. chorych ≥ 75 roku życia w badaniu *SPARTAN* i >74 roku życia w badaniu *PROSPER*, gdyż wyniki dla badania *SPARTAN* w grupie wiekowej <75 roku życia przedstawiono z podziałem na dwie podgrupy wiekowe z przedstawieniem oddzielnych wartości hazardów względnych, a w badaniu *PROSPER* zaprezentowano jeden wynik HR dla całej populacji ≤ 74 roku życia. W badaniu *PROSPER* przedstawiono dodatkowo wyniki analizy MFS także z podziałem ze względu na ocenę w skali Gleasona, wyjściowe stężenie LDH, wyjściowe stężenie hemoglobiny, a w badaniu *SPARTAN* rasę, liczbę wcześniejszych terapii hormonalnych oraz klasyfikację zaawansowania lokoregionalnego raka prostaty. Wykonano porównanie pośrednie APA vs ENZ dla analizy MFS, jeśli wyniki przedstawiono w obu badaniach stosując podział ze względu na ten sam czynnik. Bez względu na analizowaną podgrupę zarówno APA jak i ENZ były istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO, a porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy APA i ENZ. Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono poniżej.

14.1.4.1.3.1 MFS w zależności od wyjściowej oceny sprawności w skali ECOG

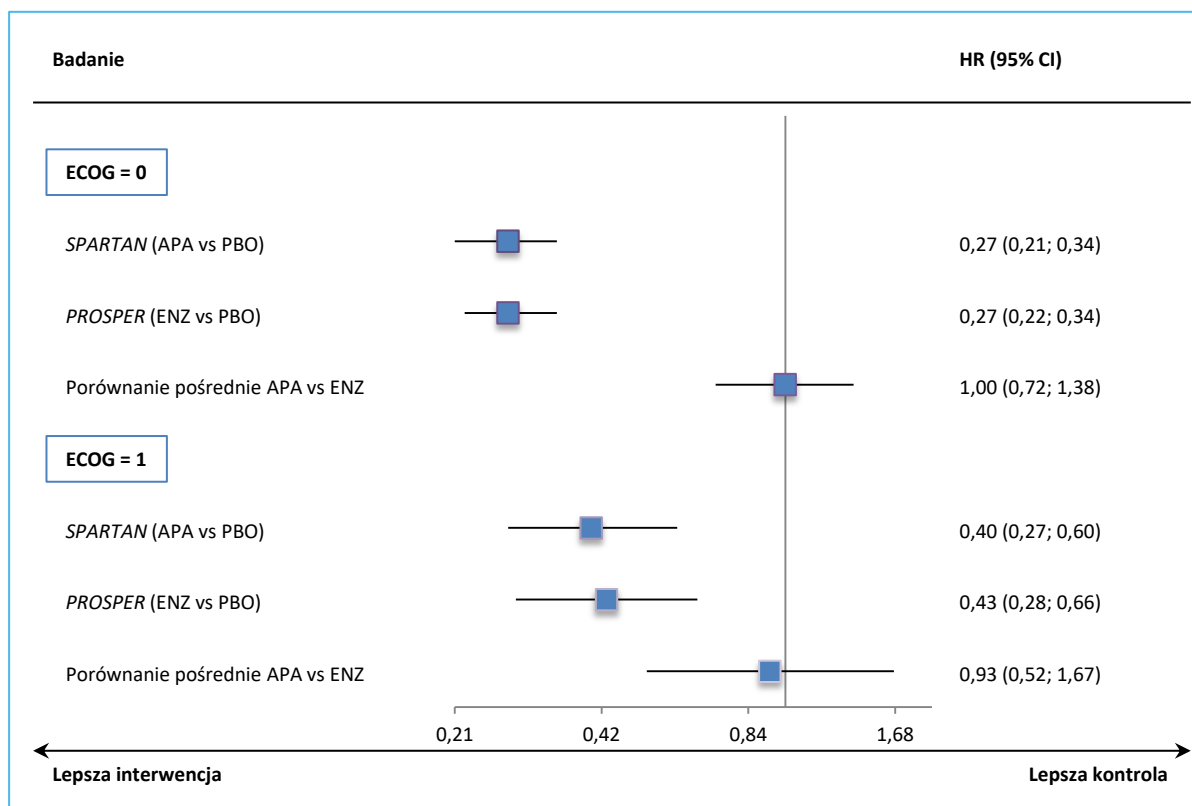
Większość włączonych do badania chorych uzyskała wynik w skali ECOG = 0, ma to odzwierciedlenie w węższych przedziałach ufności w tej grupie chorych. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny MFS w zależności od oceny w skali ECOG. Zaprezentowano również wyniki analizy skuteczności dla tego punktu końcowego dla oceny HR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR. Dla badania *PROSPER* zaprezentowano jedynie wartości HR bez podania median MFS.

Tabela 59. MFS w zależności od wyjściowej oceny w skali ECOG – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
ECOG = 0				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	40,5	15,7	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,27 (0,21; 0,34)		0,27 (0,22; 0,34)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>1,00 (0,72; 1,38), NS</u>			
ECOG = 1				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	27,8	18,4	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,40 (0,27; 0,60)		0,43 (0,28; 0,66)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>0,93 (0,52; 1,67), NS</u>			

Zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO w poprawie MFS w grupie chorych z ECOG = 0, odpowiednio HR = 0,27 (95% CI: 0,21; 0,34) i HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,34), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 1,00 (95% CI: 0,72; 1,38). Również w grupie chorych z ECOG = 1 zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60) i HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,66), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 0,93 (95% CI: 0,52; 1,67). Wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 15. MFS w zależności od wyjściowej oceny sprawności w skali ECOG, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.1.3.2 MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA

Mediana stężenia PSA wynosiła w badaniu PROSPER 10,73 ng/ml., a w badaniu SPARTAN była niższa i wynosiła prawie 8 ng/ml w każdym z ramion. Dla badania PROSPER zaprezentowano jedynie wartości HR bez podania median MFS. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA. Zaprezentowano również wyniki analizy skuteczności dla tego punktu końcowego dla oceny HR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR.

Tabela 60. MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
PSA ≤ mediany stężenia PSA				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	NO	18,4	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,28 (0,20; 0,39)		0,30 (0,23; 0,40)	

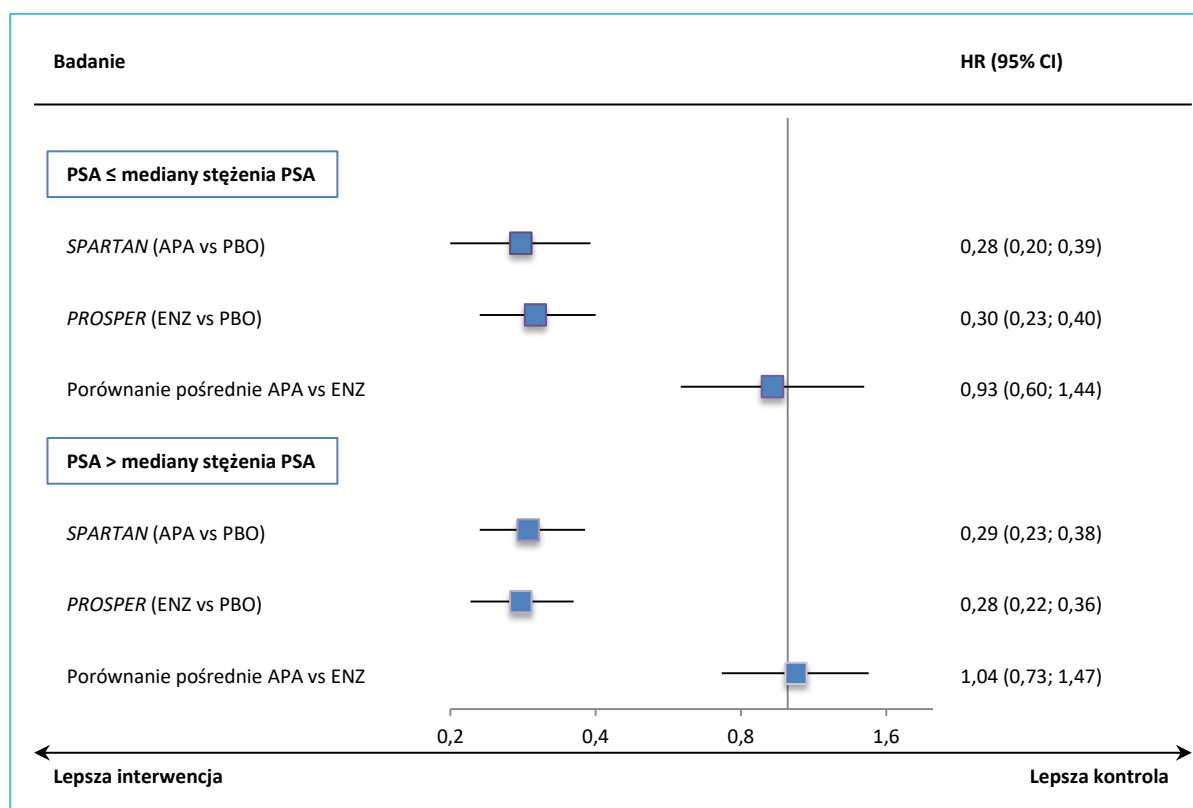
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>0,93 (0,60; 1,44), NS</u>			
PSA > mediany stężenie PSA				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	30,0	14,5	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,29 (0,23; 0,38)		0,28 (0,22; 0,36)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>1,04 (0,73; 1,47), NS</u>			

Zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO w poprawie MFS w grupie chorych ze stężeniem wyjściowym PSA ≤ mediany stężenia PSA, odpowiednio HR = 0,28 (95% CI: 0,20; 0,39) i HR = 0,30 (95% CI: 0,23; 0,40), a porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 0,93 (95% CI: 0,60; 1,44). Również w grupie chorych ze stężeniem wyjściowym PSA > mediany zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO, odpowiednio HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,38) i HR = 0,28 (95% CI: 0,22; 0,36), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,47). Wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 16. MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.1.3.3 MFS w zależności od czasu podwojenia PSA

Zarówno w badaniu *SPARTAN* jak i *PROSPER* dla zdecydowanej większości włączonych chorych czas podwojenia PSA wynosił ≤ 6 mies. (< 6 mies. w badaniu *PROSPER*), odpowiednio około 71% i 77%. Krótszy czas podwojenia PSA świadczy o większym ryzyku wystąpienia choroby. Dla badania *PROSPER* zaprezentowano jedynie wartości HR bez podania median MFS. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny MFS w zależności od czasu podwojenia PSA. Zaprezentowano również wyniki analizy skuteczności dla tego punktu końcowego dla oceny HR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR.

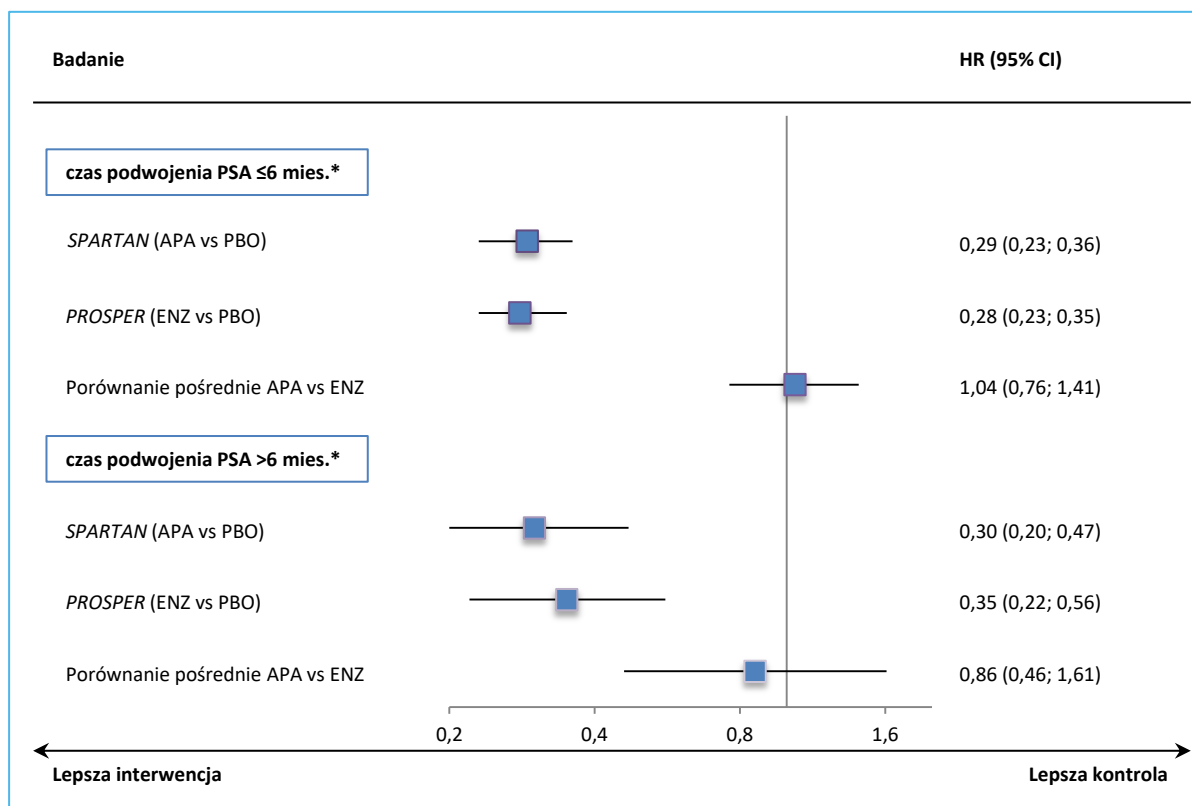
Tabela 61. MFS w zależności od czasu podwojenia PSA – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Czas podwojenia PSA ≤6 mies.*				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	40,5	14,6	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,29 (0,23; 0,36)		0,28 (0,23; 0,35)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>1,04 (0,76; 1,41), NS</u>			
Czas podwojenia PSA >6 mies.*				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	NO	22,8	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,30 (0,20; 0,47)		0,35 (0,22; 0,56)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>0,86 (0,46; 1,61), NS</u>			

* w badaniu PROSPER <6 mies i ≥6 mies.

Zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO w poprawie MFS w grupie chorych z czasem podwojenia PSA ≤ 6 mies., odpowiednio HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,36) i HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 1,04 (95% CI: 0,76; 1,41). Również w grupie chorych mniej zagrożonych rozwojem przerzutów APA i ENZ wykazały wyższość w stosunku do PBO, odpowiednio HR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47) i HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,56), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 0,86 (95% CI: 0,46; 1,61). Wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 17. MFS w zależności od czasu podwojenia PSA, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



* w badaniu *PROSPER* <6 mies. i ≥6 mies.

14.1.4.1.3.4 MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych

W obu włączonych badaniach około 90% włączonych chorych nie stosowało preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych. Dla badania *PROSPER* zaprezentowano jedynie wartości HR bez podania median MFS. Poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, wartości HR dla tego punktu końcowego z poszczególnych badań oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ.

Tabela 62. MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Grupa stosująca preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	NO	22,0	bd.	bd.

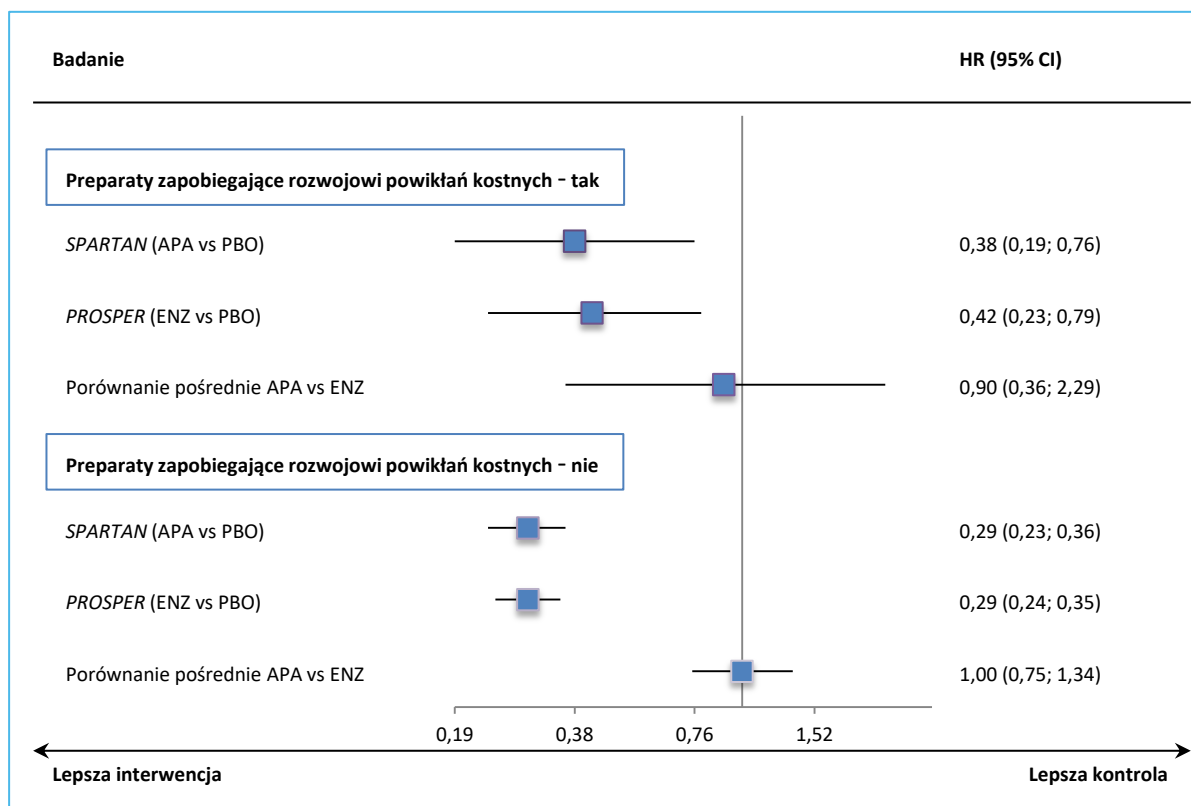
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
HR (95% CI), p	0,38 (0,19; 0,76)		0,42 (0,23; 0,79)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	0,90 (0,36; 2,29), NS			
Grupa nie stosująca preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych				
Mediana MFS (95% CI) [mies.]	40,5	14,8	bd.	bd.
HR (95% CI), p	0,29 (0,23; 0,36)		0,29 (0,24; 0,35)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	1,00 (0,75; 1,34), NS			

Zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO w poprawie MFS w grupie chorych stosujących preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kostnych, odpowiednio HR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,76) i HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,79), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 0,90 (95% CI: 0,36; 2,29). Również w grupie pacjentów niestosujących powyższego leczenia zarówno APA i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO, odpowiednio HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,36) i HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), a porównanie pośrednie nie wykazało różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 1,00 (95% CI: 0,75; 1,34). Wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 18. MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



NO – nie osiągnięto.

14.1.4.1.3.5 MFS u chorych ≥ 75 r.

W badaniu PROSPER przedstawiono wyniki MFS z podziałem na podgrupę wiekową \leq mediany wieku (≤ 74 lata) i powyżej mediany wieku (> 74 lata). W badaniu SPARTAN wyniki przedstawiono z podziałem na następujące podgrupy wiekowe: < 65 lat, $65 - < 75$ lat oraz ≥ 75 lat. W związku z tym porównanie pośrednie jest możliwe tylko dla grupy wiekowej ≥ 75 r (> 74 lat w badaniu PROSPER). Poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, wartości HR dla tego punktu końcowego z poszczególnych badań oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ.

Tabela 63. MFS w grupie wiekowej ≥ 75 lat – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana OS (95% CI) [mies.]	40,5	18,5	NO	NO
HR (95% CI), p	0,42 (0,31; 0,56)		0,35 (0,26; 0,46)	

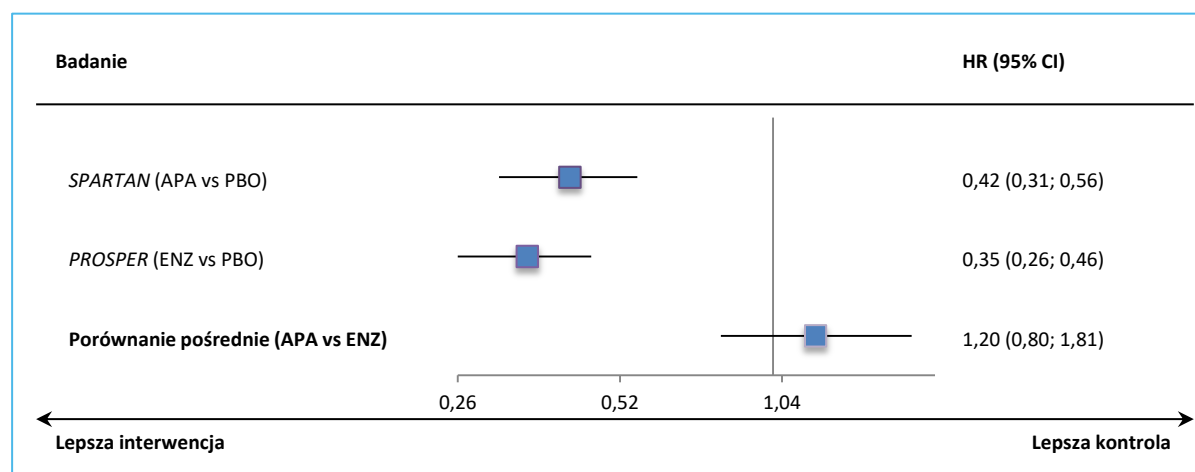
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>1,20 (0,80; 1,81); NS</u>			

Zarówno APA jak i ENZ okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż PBO w poprawie MFS w grupie chorych ≥ 75 lat, odpowiedni HR = 0,42 (95% CI: 0,31; 0,56) i HR = 0,35 (95% CI: 0,26; 0,46), a porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy APA i ENZ: HR = 1,20 (95% CI: 0,80; 1,81).

Wykres 19. MFS w grupie wiekowej ≥ 75 lat, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny OS. Zaprezentowano mediany OS oraz wyniki analizy skuteczności dla tego punktu końcowego dla oceny HR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny HR. Dokładniejsze zakresy median OS oraz wartości p dla badania PROSPER, które przedstawiono w poniższej tabeli opublikowano w doniesieniu konferencyjnym *Stockler 2018*. W przypadku badania SPARTAN wyniki pochodzą z analizy *interim* z datą odcięcia danych 19 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji wynosiła wtedy 20,3 miesiąca), co oznacza, że nie miał na nie wpływ dopuszczony od lipca 2017 r. *cross-over* (kończącą analizę dla tego punktu końcowego w badaniu zaplanowano w momencie wystąpienia 427 zgonów). W badaniu PROSPER wyniki pochodzą z pierwszej analizy *interim* z datą odcięcia danych: 28 czerwca 2017. W momencie odcięcia danych zaobserwowa-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

no 103 (11%) zgony w grupie ENZ oraz 62 (13%) zgony w grupie PBO (końcową analizę OS planowano po wystąpieniu przynajmniej 480 zgonów). Mediany czasu obserwacji w grupie ENZ i PBO, wynosiły odpowiednio 18,4 mies. i 11,1 mies.

Tabela 64. Przeżycie całkowite (OS) – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

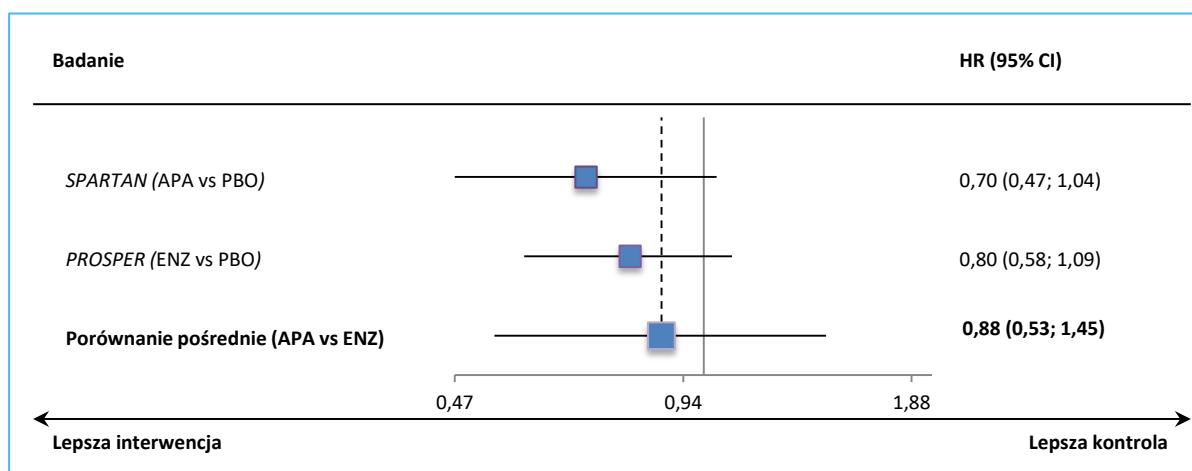
	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO	39,0	NO	NO
HR (95% CI), p	0,70 (0,47; 1,04), p = 0,07		0,80 (0,58; 1,09), p = 0,1519	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) HR (95% CI)	<u>0,88 (0,53; 1,45); NS</u>			

NO – nie osiągnięto.

W pierwszej analizie OS nie stwierdzono istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących APA + ADT w porównaniu do grupy PBO + ADT: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), p = 0,07. Wyniki oceny OS w grupie ENZ + ADT również nie wykazały istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu do grupy PBO + ADT: HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,09), p = 0,1519. Mediany OS nie zostały osiągnięte w momencie odcięcia danych, za wyjątkiem mediany OS w grupie PBO + ADT badania *SPARTAN*, która wynosiła 39 mies.

Pomimo liczbowo lepszych wyników po stronie apalutamidu, porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym: HR = 0,88 (95% CI: 0,53; 1,45). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 20. Ocena OS, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.3 Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej

W publikacji głównej dla badania PROSPER (Hussain 2018) nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego, a jedynie dane dotyczące czasu do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. W doniesieniu konferencyjnym Shore 2018 przedstawiono mediany oraz hazard względny dla tego punktu końcowego dla badania PROSPER. W poniższej tabeli przedstawiono wartości median czasu do rozpoczęcia chemioterapii w poszczególnych badaniach, hazardy względne dla poszczególnych badań oraz wyniki porównania pośredniego APA z ENZ.

Tabela 65. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	EN+ADT Z, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii (95% CI) [mies.]	NO	NO	NO (38,1; NO)*	39,7 (38,9; 41,3)*
HR (95% CI), p	0,44 (0,29; 0,66)		0,38 (0,28; 0,51), p<0,0001*	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie)				
HR (95% CI)	1,16 (0,70; 1,93), NS			

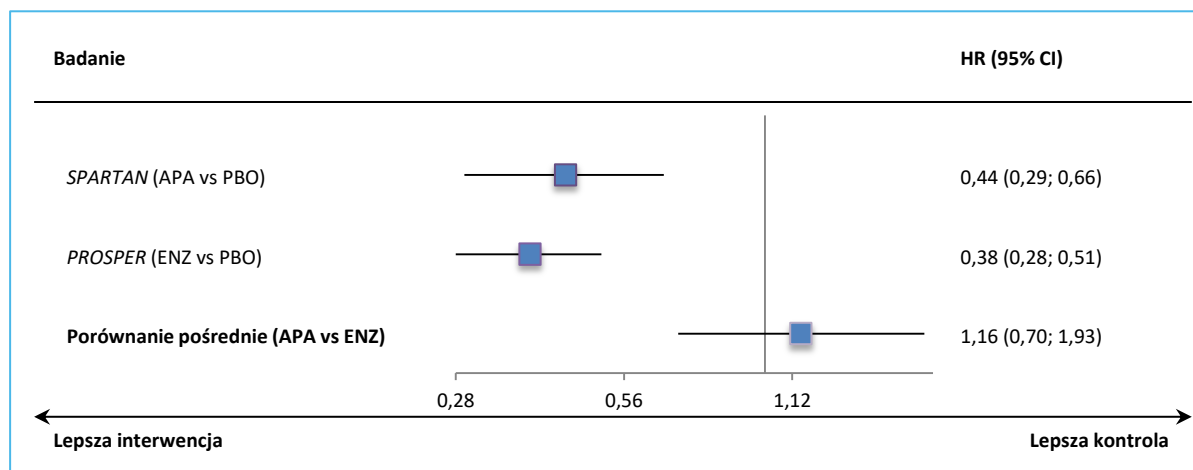
NO – nie osiągnięto;

* dane pochodzące z doniesienia konferencyjnego Shore 2018.

Analiza HR wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii zarówno w grupie stosującej APA + ADT, jak i ENZ + ADT w porównaniu do odpowiednich ramion placebo, odpowiednio: HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66) i HR = 0,38 (5% CI: 0,28; 0,51). Porównanie pośrednie nie wyka-

zało znamiennej statystycznie różnic pomiędzy APA i ENZ dla tego punktu końcowego, HR = 1,16 (95%CI: 0,70; 1,93).

Wykres 21. Ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.4 Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA

Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA w obu włączonych do porównania pośredniego badaniach została zdefiniowana jako redukcja stężenia PSA o $\geq 50\%$ wg kryteriów PCWG2. Autorzy obu badań przedstawili również wyniki dla redukcji stężenia PSA o $>90\%$ od wartości wyjściowej. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń dla oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA w porównaniu pośrednim. Zaprezentowano wyniki analizy skuteczności dla tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem. Wartości RB dla badania *PROSPER* i *SPARTAN* użyte w porównaniu pośrednim zostało obliczone na podstawie dostępnych danych, w doniesieniu konferencyjnym *Small 2018* dla badania *SPARTAN* podano wartość RB nieznacznie różniącą się od obliczonej, RB = 40,09 (95% CI: 20,99; 76,58), $p < 0,0001$. Dane dotyczące redukcji stężenia PSA o $\geq 90\%$ od wartości wyjściowej dla obu badań pochodzą z doniesień konferencyjnych, dla badania *SPARTAN* – abstraktu *Small 2018*, a dla badania *PROSPER* z abstraktu *Sternberg 2018*.

Tabela 66. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

SPARTAN		PROSPER	
APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	EN+ADT Z, N=933	PBO+ADT, N=468

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	EN+ADT Z, N=933	PBO+ADT, N=468
Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (redukcja stężenia PSA o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej)				
Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, n	723 (89,7%)*	9 (2,2%)*	712 (76%)	11 (2%)
RB (95% CI), p	39,97 (20,94; 76,28), p<0,0001[^], NNT = 2 (2; 2)		32,47 (18,09; 58,28)[^], p<0,0001[^], NNT = 2 (2; 2)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RB (95% CI)	<u>1,23 (0,51; 2,94); NS</u>			
Redukcja stężenia PSA o $\geq 90\%$ od wartości wyjściowej				
Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, n (%)	531 (66)*	4 (1)*	522 (55,9)**	2 (0,4)**
RB (95% CI), p	66,05 (24,88; 175,33)[^] NNT = 2 (2; 2)		130,92 (32,80; 522,54)[^] NNT = 2 (2; 2)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RB (95% CI)	<u>0,50 (0,09; 2,74); NS</u>			

NO – nie osiągnięto;

* dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2018*;

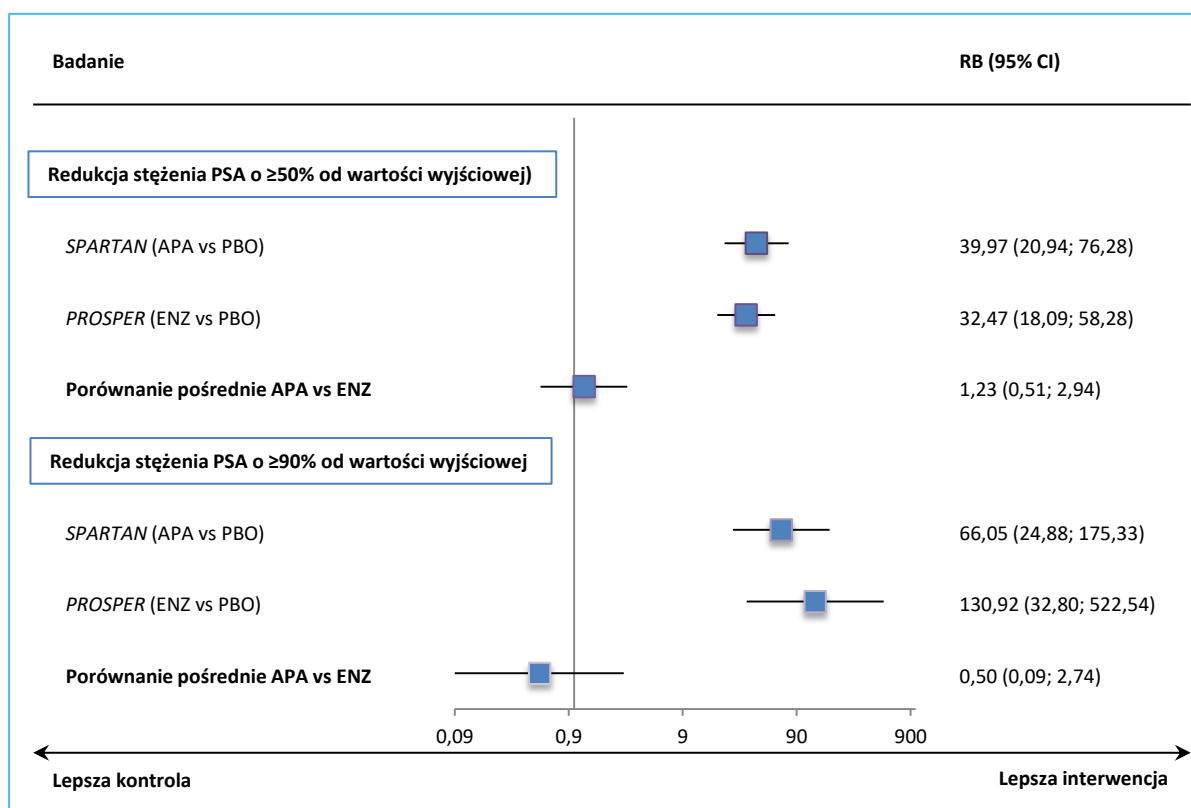
** dane z doniesienia konferencyjnego *Sternberg 2018*;

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA, stwierdzono prawie 40-krotne, istotne statystycznie zwiększenie tego prawdopodobieństwa w grupie APA + ADT w porównaniu do PBO + ADT: RB = 39,97 (95% CI: 20,94; 76,28). Stosowanie ENZ + ADT również wiązało się z ponad 32-krotnym istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego, w porównaniu do grupy PBO + ADT: RB = 32,47 (95% CI: 18,09; 58,28). W porównaniu pośrednim, prawdopodobieństwo to było o 23 p.p. wyższe w grupie APA w odniesieniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: RB = 1,23 (95% CI: 0,51; 2,94).

Wartości RB dla redukcji stężenia PSA o $\geq 90\%$ były wyższe niż dla redukcji o $\geq 50\%$ i wynosiły odpowiednio dla APA + ADT vs PBO + ADT: RB = 66,05 (95% CI: 24,88; 175,33) i ENZ + ADT vs PBO + ADT: RB = 130,92 (95% CI: 32,80; 522,54). Porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy APA i ENZ: RB = 0,50 (95% CI: 0,09; 2,74). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 22. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.5 Czas do progresji na podstawie stężenia PSA (TTPP)

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny TTPP. Zaprezentowano mediany TTPP i HR dla poszczególnych badań oraz wyniki porównania pośredniego apalutamid z enzalutamidem dla oceny HR. Dane użyte do obliczeń dla badania SPARTAN pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Small 2018*. Zakresy median TTPP oraz wartości p dla badania PROSPER opublikowano w doniesieniu konferencyjnym *Stockler 2018*.

Tabela 67. Czas do progresji na podstawie stężenia PSA (TTPP) – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N=806	PBO+ADT, N=401	ENZ+ADT, N=933	PBO+ADT, N=468
Mediana TTPP (95% CI) [mies.]	NO	3,71*	37,2 (33,1; NO)	3,9 (3,8; 4,0)
HR (95% CI), p	0,064 (0,052; 0,080), p <0,0001*		0,07 (0,05; 0,08), p <0,0001	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie)				
HR (95% CI)	0,91 (0,66; 1,26); NS			

Erleada (apalutamid)

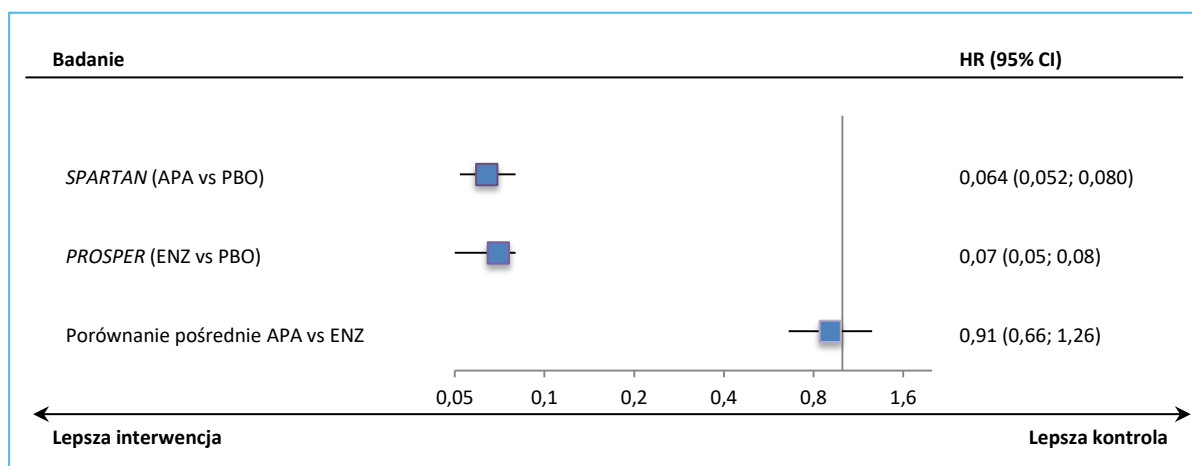
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

NO – nie osiągnięto;

* dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2018*.

W grupie APA + ADT nie osiągnięto mediany TTPP, a wśród osób przyjmujących PBO+ADT wynosiła ona 3,7 mies. Ryzyko progresji na podstawie stężenia PSA było o 94% mniejsze w grupie APA + ADT w porównaniu do PBO + ADT: HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), a wynik był istotny statystycznie. Podobną zmienną skuteczność obserwowano w porównaniu ENZ + ADT z PBO+ADT: HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), gdzie mediany TTPP wynosiły odpowiednio 37,2 mies. vs 3,9 mies. Porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,26). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 23. Czas do progresji na podstawie stężenia PSA, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.4.6 Jakość życia

Wyniki oceny jakości życia dla badania *SPARTAN* zaprezentowano w publikacji *Saad 2018*. Analizę wykonano wykorzystując kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób (*FACT-P*, *FACT-G* oraz poszczególne podskale *FACT-B*), a także EQ-5D-3L. W ocenie uwzględniono pacjentów z populacji ITT, którzy mieli wyjściowe wartości oraz co najmniej jeden pomiar po rozpoczęciu badania, dotyczący *FACT-P* oraz EQ-5D-3L. Ze względu na różnice w kwestionariuszach EQ-5D nie przeprowadzono oceny dla tego punktu końcowego. Przedstawiono informacje na temat średnich zmian punktacji całkowitych analizowanych kwestionariuszy, jak i poszczególnych ich podskal, między włączeniem a cyklem 29. (28 dni każdy cykl), czyli dla 116 tyg. od włączenia.

Wyniki oceny jakości życia dla badania *PROSPER* pochodzą z publikacji *Tombal 2019*. W publikacji tej przedstawiono wyniki dla 97 tyg. Porównanie pośrednie pomiędzy APA i ENZ było możliwe dla oceny

HRQoL wg kwestionariusza FACT-P, które były obecne w obu analizowanych badaniach. Z uwagi na różnice w zastosowanym kwestionariuszu EQ-5D (wersja EQ-5D-3L w badaniu *SPARTAN* oraz EQ-5D-5L w badaniu *PROSPER* – różnice w liczbie stopni odpowiedzi na dane pytanie), który również był obecny w obu badaniach, nie przeprowadzono porównania pośredniego dla skali VAS tego narzędzia. W publikacji *Saad 2018* dla badania *SPARTAN* możliwe było również uzyskanie wyników oceny wg kwestionariusza FACT-P dla 21 cyklu terapii, czyli dla 84 tyg., oraz dla 25 cyklu terapii, czyli dla 100 tygodnia, i te dane użyto w porównaniu pośrednim w analizie wrażliwości, ze względu na bardziej zbliżony czas obserwacji do zaprezentowanego w abstrakcie dla badania *PROSPER* (97 tygodni).

14.1.4.6.1 Kwestionariusz FACT-P

FACT-P jest kwestionariuszem funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficznym dla raka gruczołu krokowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (*Cella 1993*).

14.1.4.6.1.1 Analiza główna – dane z badania *SPARTAN* dla 29 cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku wg FACT-P w badaniach *SPARTAN* i *PROSPER*, wartości różnic średnich zmiany od wartości wyjściowej (MD) wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ.

Tabela 68. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P, analiza główna (dane z badania SPARTAN dla 29 cyklu, dane z badania PROSPER dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	SPARTAN			PROSPER***			Porównanie pośrednie APA vs ENZ
	APA + ADT, N = 179 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 44 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*	ENZ + ADT, N = 933 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 468 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)	
FACT-P ogółem	-0,99 (13,11)	-3,29 (13,07)	2,30 (-2,01; 6,61) p = 0,2959	-7,17 (28,29)	-9,2 (31,40)	2,04 (-0,97; 5,04), p = 0,184	0,26 (-4,99; 5,51)
Podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (3,08)	-1,45 (3,05)	0,50 (-0,51; 1,51) p = 0,3309	-2,26 (7,01)	-2 (7,84)	-0,26 (-1,00; 0,49), p = 0,499	0,76 (-0,50; 2,02)
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (4,01)	-0,84 (4,05)	0,70 (-0,63; 2,03) p = 0,3034	0,3 (8,57)	-0,64 (9,66)	0,94 (0,02; 1,85), p = 0,045	-0,24 (-1,85; 1,37)
Podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (2,94)	0,17 (2,98)**	0,65 (-0,34; 1,64) p = 0,1979	-0,24 (6,00)	-0,58 (6,73)	0,34 (-0,30; 0,98) p = 0,303	0,31 (-0,87; 1,49)
Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (4,15)	-1,35 (4,18)	0,79 (-0,59; 2,17) p = 0,2607	-2,44 (8,42)	-2,57 (9,60)	0,13 (-0,78; 1,05) p = 0,774	0,66 (-1,00; 2,32)
Podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (4,55)	-0,63 (4,64)	0,71 (-0,81; 2,23) p = 0,3613	-2,61 (9,74)	-3,32 (10,98)	0,70 (-0,35; 1,75) p = 0,189	0,01 (-1,84; 1,86)
Podskala związana z bólem	0,04 (2,68)	-0,77 (2,65)	0,81 (-0,07; 1,69) p = 0,0699	-0,93 (5,38)	-1,06 (6,13)	0,13 (-0,46; 0,71) p = 0,668	0,68 (-0,38; 1,74)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dla N = 43;

*** dane dla badania PROSPER pochodzą z publikacji Tombal 2019.

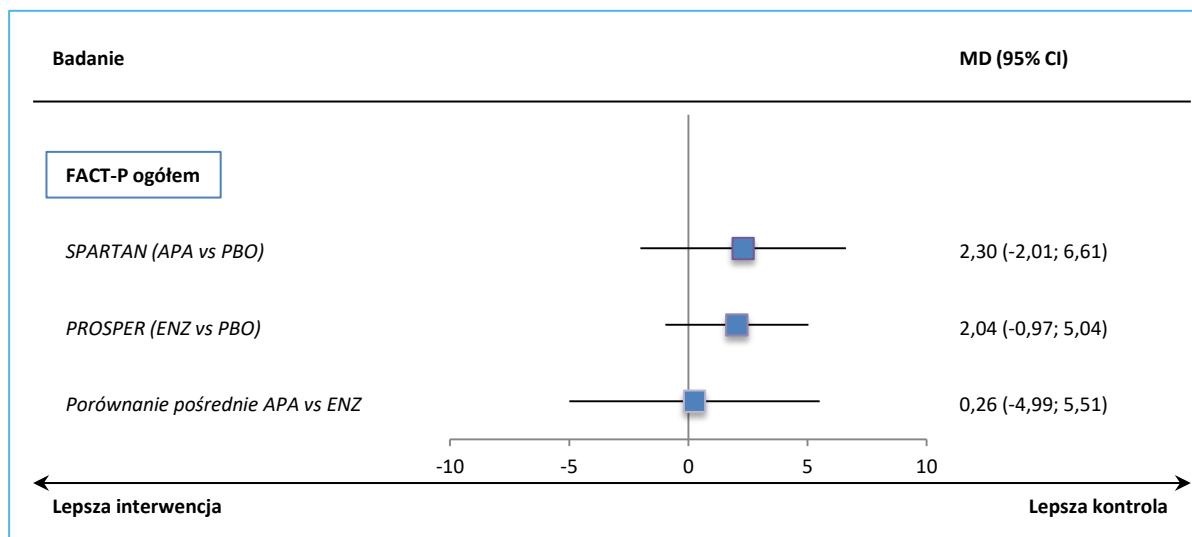
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

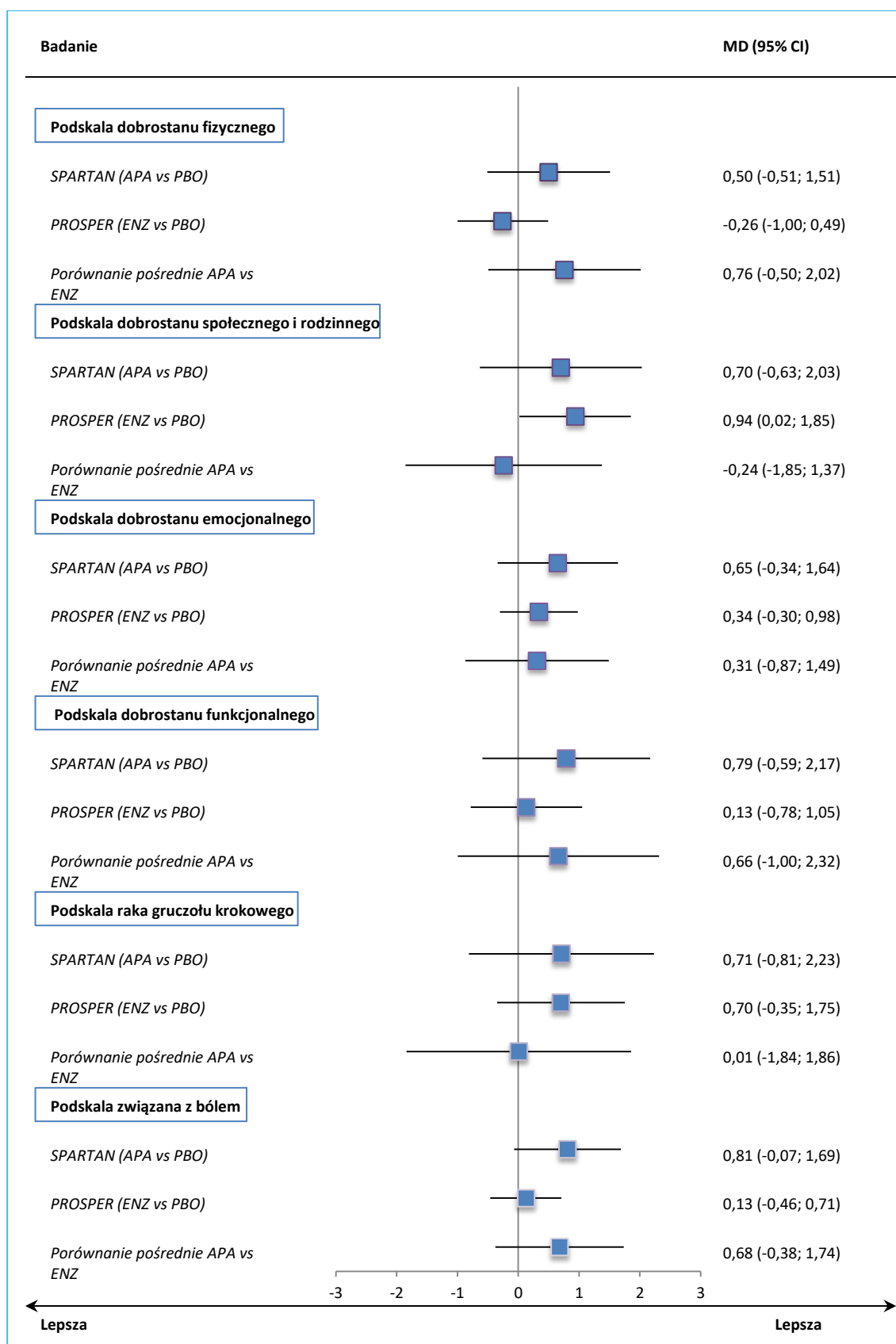
Dodatnie wartości MD wskazują na wyższość interwencji nad kontrolą, a ujemne na wyższość kontroli nad interwencją. W porównaniu pośrednim za interwencję przyjęto APA + ADT, a za kontrolę ENZ + ADT.

Wartości różnicy średniej zmiany od wartości wyjściowej (MD) wyniku całkowitego wg kwestionariusza FACT-P nie różniły się statystycznie pomiędzy grupą APA + ADT, a grupą placebo, MD = 2,3 (95% CI: -2,01; 6,61). Podobne liczbowo, nieistotne statystycznie wartości MD zaobserwowano pomiędzy ENZ + ADT, a grupą placebo, MD = 2,04 (95% CI: -0,97; 5,04). Porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało znamienych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego, MD = 0,26 (95% CI: -4,99; 5,51). Również analiza w obrębie poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA + ADT, a PBO + ADT, natomiast w porównaniu ENZ + ADT, a PBO + ADT stwierdzono istotny wynik w podskali dobrostanu społecznego i rodzinnego, MD = 0,94 (95% CI: 0,02; 1,85). Porównanie pośrednie nie wykazało znamienych różnic pomiędzy APA i ENZ w poszczególnych podskalach FACT-P.

Wykres 24. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza główna, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 25. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza główna różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

14.1.4.6.1.2 Analiza wrażliwości – dane z badania SPARTAN dla 21 cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku wg FACT-P w badaniach SPARTAN i PROSPER, wartości różnic średnich zmiany od wartości wyjściowej (MD) wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ. W wynikach dla badania SPARTAN dla 21 cyklu zaobserwowano więcej wyników istotnych statystycznie na korzyść APA w porównaniu do wyników z 29 cyklu leczenia.

Tabela 69. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT, analiza główna (dane z badania SPARTAN dla 21 cyklu, dane z badania PROSPER dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	SPARTAN			PROSPER ^{####}			Porównanie pośrednie APA vs ENZ
	APA + ADT, N = 373 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 99 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*	ENZ + ADT, N = 933 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 468 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)	
FACT-P ogółem	-1,40 (13,71)	-4,83 (13,03)	3,43 (0,51; 6,35) p = 0,0213	-7,17 (28,29)	-9,2 (31,40)	2,04 (-0,97; 5,04), p = 0,184	1,39 (-2,80; 5,58)
Podskala dobrostanu fizycznego	-1,12 (3,09) [#]	-1,51 (2,98)	0,39 (-0,28; 1,06) p = 0,2509	-2,26 (7,01)	-2 (7,84)	-0,26 (-1,00; 0,49), p = 0,499	0,65 (-0,35; 1,65)
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,07 (4,24) [#]	-0,92 (4,08)	0,99 (0,08; 1,90) p = 0,0334	0,3 (8,57)	-0,64 (9,66)	0,94 (0,02; 1,85), p = 0,045	0,05 (-1,24; 1,34)
Podskala dobrostanu emocjonalnego	0,65 (3,09)	-0,26 (2,95) ^{**}	0,91 (0,24; 1,58) p = 0,0074	-0,24 (6,00)	-0,58 (6,73)	0,34 (-0,30; 0,98) p = 0,303	0,57 (-0,36; 1,50)
Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,53 (4,25)	-1,42 (4,04) ^{**}	0,89 (-0,02; 1,80) p = 0,0559	-2,44 (8,42)	-2,57 (9,60)	0,13 (-0,78; 1,05) p = 0,774	0,76 (-0,53; 2,05)
Podskala raka gruczołu krokowego	-0,24 (4,81) ^{###}	-0,76 (4,51) ^{***}	0,52 (-0,51; 1,55) p = 0,3209	-2,61 (9,74)	-3,32 (10,98)	0,70 (-0,35; 1,75) p = 0,189	-0,18 (-1,65; 1,29)
Podskala związana z bólem	-0,24 (2,70)	-0,45 (2,69)	0,21 (-0,39; 0,81) p = 0,4902	-0,93 (5,38)	-1,06 (6,13)	0,13 (-0,46; 0,71) p = 0,668	0,08 (-0,76; 0,92)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dla N = 97;

*** dla N = 96;

dla N = 372;

dla N = 370;

dane dla badania PROSPER pochodzą z publikacji Tombal 2019.

Erleada (apalutamid)

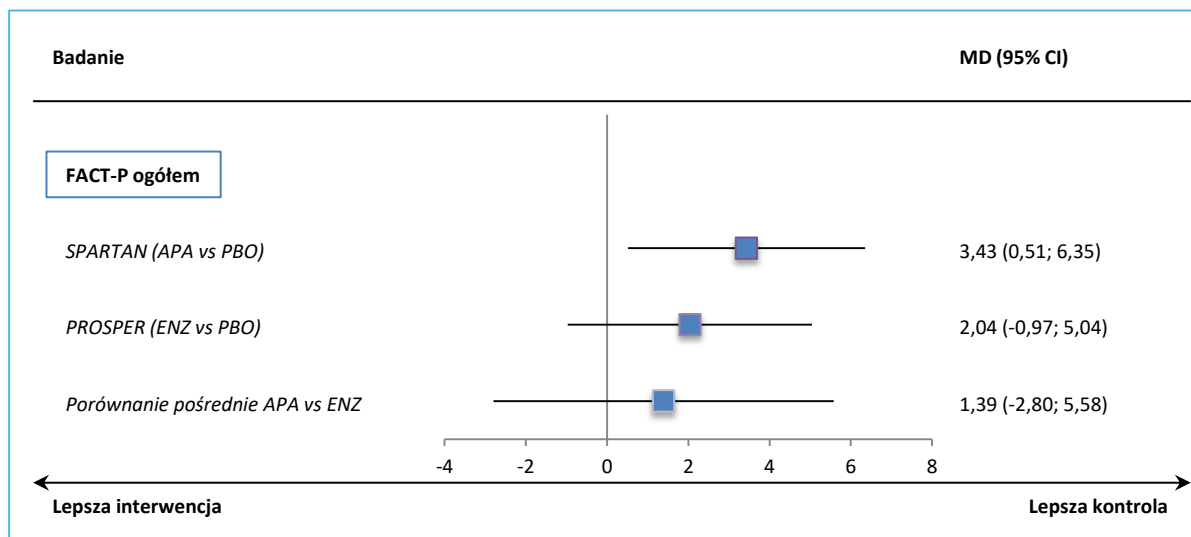
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Dodatnie wartości MD wskazują na wyższość interwencji nad kontrolą, a ujemne na wyższość kontroli nad interwencją. W porównaniu pośrednim za interwencję przyjęto APA + ADT, a za kontrolę ENZ + ADT.

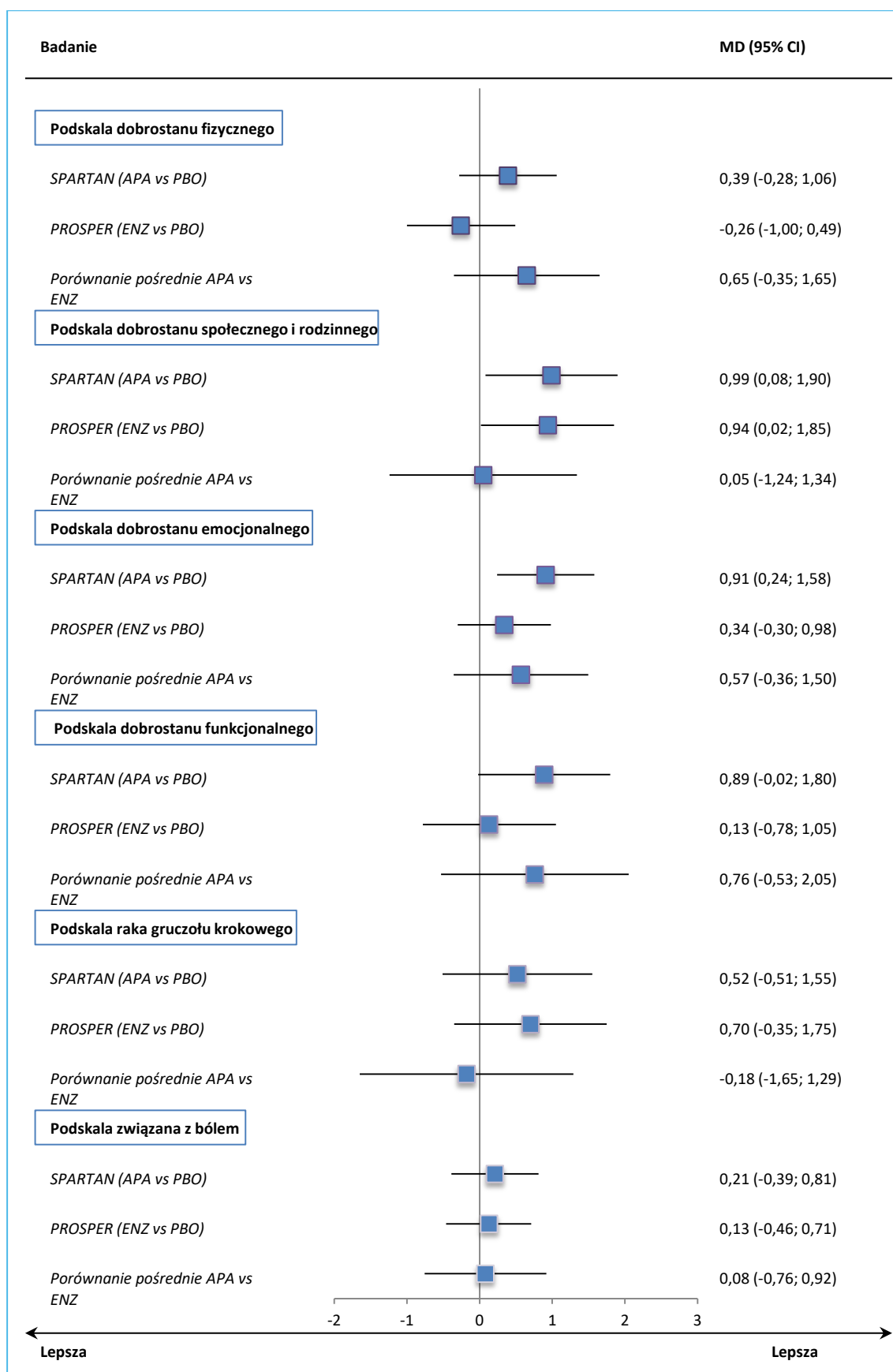
Stosowanie APA + ADT w porównaniu z PBO + ADT wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą jakości życia mierzonej całkowitym wynikiem kwestionariuszem FACT-P, MD = 3,43 (95% CI: 0,51; 6,35). Mimo tego porównanie pośrednie APA vs ENZ nie wykazało znamienych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami, MD = 1,39 (95% CI: -2,80; 5,58).

Stosowanie APA + ADT w porównaniu z PBO + ADT wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia w zakresie podskali dobrostanu społecznego i rodzinnego (MD = 0,99 [95% CI: 0,08; 1,90]) oraz w podskali dobrostanu emocjonalnego (MD = 0,91 [95% CI: 0,24; 1,58]) kwestionariusza FACT-P. Wyniki dla innych podskal nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Podobnie jak dla wyniku całkowitego FACT-P również w zakresie analizy podskal kwestionariusza porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA i ENZ.

Wykres 26. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 27. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

14.1.4.6.1.3 Analiza wrażliwości - dane z badania SPARTAN dla 25 cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku wg FACT-P w badaniach SPARTAN i PROSPER, wartości różnic średnich zmiany od wartości wyjściowej (MD) wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ. W wynikach dla badania SPARTAN dla 25 cyklu zaobserwowano więcej wyników istotnych statystycznie na korzyść APA w porównaniu do wyników z 29 cyklu leczenia.

Tabela 70. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT, analiza główna (dane z badania SPARTAN dla 25 cyklu, dane z badania PROSPER dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	SPARTAN			PROSPER ^{###}			Porównanie pośrednie APA vs ENZ
	APA + ADT, N = 274 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 62 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*	ENZ + ADT, N = 933 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 468 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*	
FACT-P ogółem	-1,30 (13,41)	-4,64 (12,83)	3,34 (-0,23; 6,91) p = 0,0664	-7,17 (28,29)	-9,2 (31,40)	2,04 (-0,97; 5,04), p = 0,184	1,30 (-3,37; 5,97)
Podskala dobrostanu fizycznego	-1,07 (3,14) [#]	-1,90 (2,99)	0,83 (0,00; 1,66) p = 0,0506	-2,26 (7,01)	-2 (7,84)	-0,26 (-1,00; 0,49), p = 0,499	1,09 (-0,03; 2,21)
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,17 (4,13) [#]	-1,30 (4,02)	1,47 (0,36; 2,58) p = 0,0097	0,3 (8,57)	-0,64 (9,66)	0,94 (0,02; 1,85), p = 0,045	0,53 (-0,91; 1,97)
Podskala dobrostanu emocjonalnego	0,77 (2,97) [#]	0,27 (2,87) [@]	0,50 (-0,31; 1,31) p = 0,2247	-0,24 (6,00)	-0,58 (6,73)	0,34 (-0,30; 0,98) p = 0,303	0,16 (-0,87; 1,19)
Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,51 (4,13) [#]	-1,27 (4,03) [@]	0,76 (-0,37; 1,89) p = 0,1879	-2,44 (8,42)	-2,57 (9,60)	0,13 (-0,78; 1,05) p = 0,774	0,63 (-0,82; 2,08)
Podskala raka gruczołu krokowego	-0,31 (4,63) [#]	-1,11 (4,53) ^{@@}	0,80 (-0,46; 2,06) p = 0,2143	-2,61 (9,74)	-3,32 (10,98)	0,70 (-0,35; 1,75) p = 0,189	0,10 (-1,54; 1,74)
Podskala związana z bólem	-0,22 (2,65)	-1,09 (2,60)	0,87 (0,15; 1,59) p = 0,0177	-0,93 (5,38)	-1,06 (6,13)	0,13 (-0,46; 0,71) p = 0,668	0,74 (-0,19; 1,67)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dla N = 273;

@ dla N = 60;

@@ dla N = 61;

dane dla badania PROSPER pochodzą z publikacji Tombal 2019.

Erleada (apalutamid)

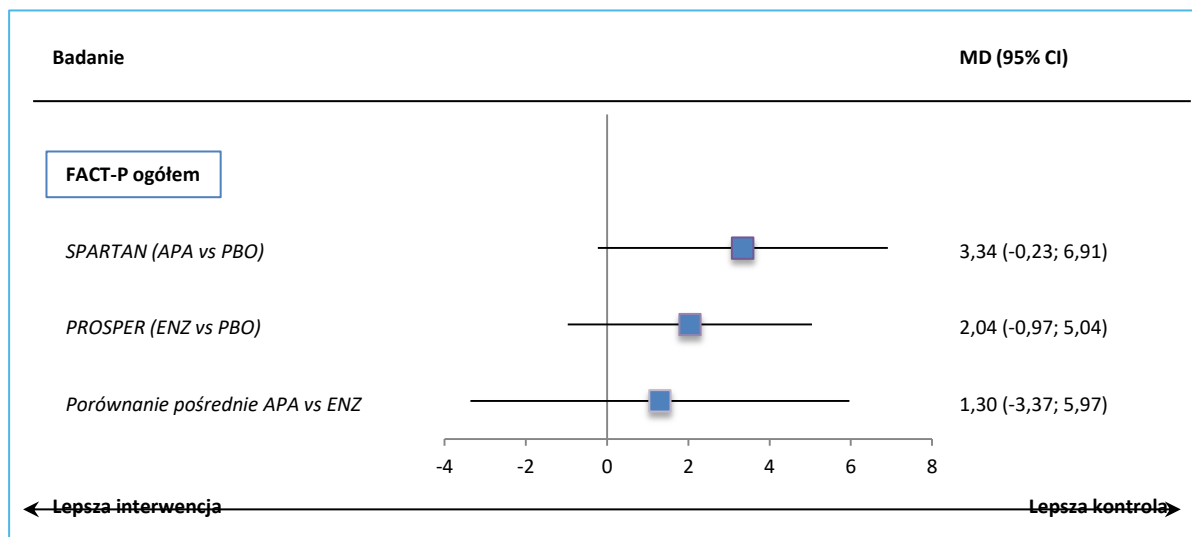
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Dodatnie istotne statystycznie wartości MD wskazują na wyższość interwencji nad kontrolą. W porównaniu pośrednim za interwencję przyjęto APA + ADT, a za kontrolę ENZ + ADT.

Stosowanie APA + ADT w porównaniu z PBO + ADT nie wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą jakości życia mierzonej całkowitym wynikiem kwestionariuszem FACT-P, MD = 3,34 (95% CI: -0,23; 6,91), p = 0,0664. Również porównanie pośrednie APA vs ENZ nie wykazało znamienych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami, MD = 1,30 (95% CI: -3,37; 5,97).

Stosowanie APA + ADT w porównaniu z PBO + ADT wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia w zakresie podskali dobrostanu społecznego i rodzinnego (MD = 1,47 [95% CI: 0,36; 2,58], p = 0,0097) oraz w podskali związanej z bólem (MD = 0,87 [95% CI: 0,15; 1,59], p = 0,0177) kwestionariusza FACT-P. Wyniki dla innych podskal nie wykazały istotnych statystycznie różnic. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizy podskal kwestionariusza FACT-P pomiędzy APA i ENZ.

Wykres 28. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 29. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.

14.1.5 Bezpieczeństwo

W uwzględnionych badaniach wyniki analizy bezpieczeństwa prezentowano dla większości punktów końcowych w podziale na AEs bez względu na stopień nasilenia oraz AEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE (*National Cancer Institute Cancer Therapy and Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W porównaniu pośrednim postanowiono zachować ten sposób prezentacji wyników oceny bezpieczeństwa, jeśli było to możliwe. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla wszystkich punktów końcowych, dla których dostępne były dane w obu włączonych do analizy badaniach.

14.1.5.1 AEs ogółem

W obu włączonych badaniach przedstawiono dane dotyczące liczby AEs z podziałem na stopnie ciężkości wg. CTCAE. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny AEs ogółem, wyniki oceny bezpieczeństwa dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR.

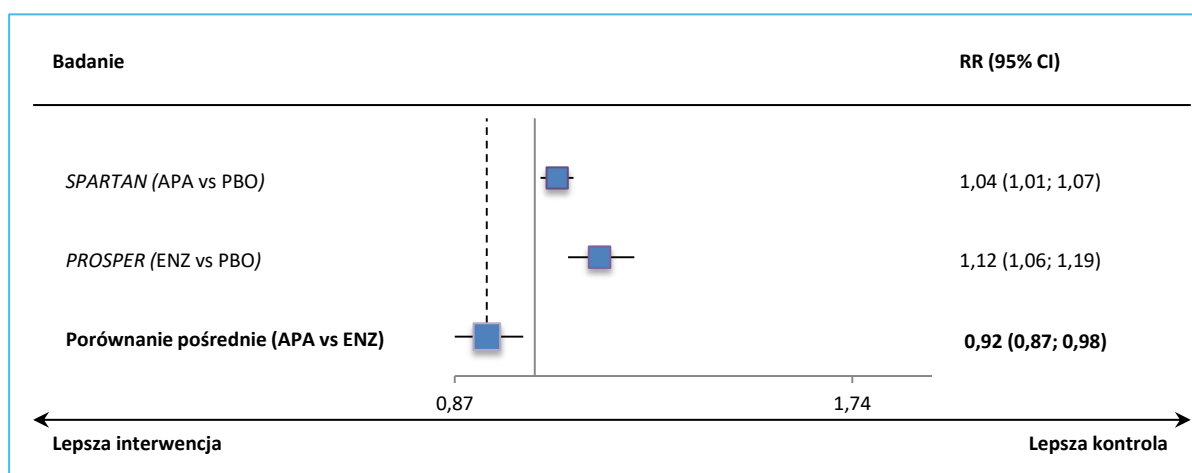
Tabela 71. Częstość występowania AEs ogółem – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
AEs ogółem, wszystkie stopnie				
n (%)	775 (96,5)	371 (93,2)	808 (87)	360 (77)
RR (95% CI)	1,04 (1,01; 1,07), p = 0,0213 NNH: 31 (17; 193)		1,12 (1,06; 1,19), p < 0,001 NNH: 11 (8; 20)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,92 (0,87; 0,98), IS, NNT: 17 (9; 102)</u>			
AEs ogółem, ≥ 3 stopnia				
n (%)	362 (45,1)	136 (34,2)	292 (31)	109 (23)
RR (95% CI)	1,32 (1,13; 1,54), p < 0,001 NNH: 10 (6; 20)		1,34 (1,11; 1,62), p < 0,0025 NNH: 13 (8; 33)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,98 (0,77; 1,26), NS</u>			

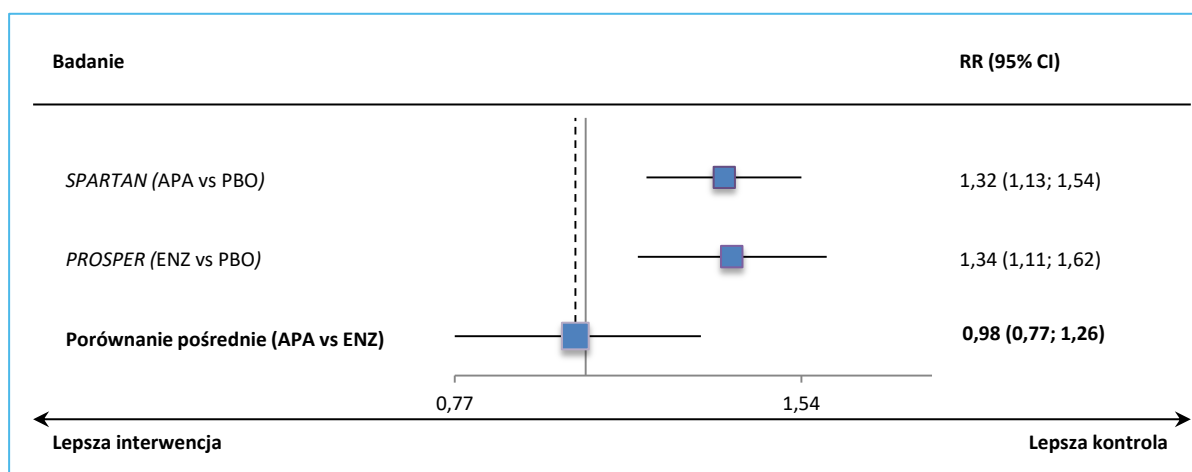
Ryzyko wystąpienia AEs ogółem (wszystkich stopni) i AEs ≥ 3 stopnia ciężkości było istotnie statystycznie wyższe w grupie zarówno APA + ADT, jak i ENZ + ADT w porównaniu do odpowiadających ramion

placebo. W badaniu *SPARTAN* ryzyko względne dla wszystkich AEs i AEs ≥ 3 stopnia wyniosło odpowiednio 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07) i 1,32 (95% CI: 1,13; 1,54), a w badaniu *PROSPER* RR wyniosło odpowiednio 1,12 (95% CI: 1,06; 1,19) i 1,34 (95% CI: 1,11; 1,62). Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ wskazują na nieznacznie niższe ryzyko wystąpienia AEs w grupie stosującej APA + ADT w porównaniu do grupy ENZ + ADT, RR = 0,92 (95% CI: 0,87; 0,98), NNT = 17 (9; 102) – wynik istotny statystycznie. Jednocześnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w występowaniu AEs ≥ 3 stopnia pomiędzy porównywanymi preparatami, RR = 0,98 (95% CI: 0,77; 1,26). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

Wykres 30. AEs ogółem (wszystkich stopni), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 31. AEs ogółem (≥ 3 stopnia), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.2 Ciężkie (*serious*) AEs

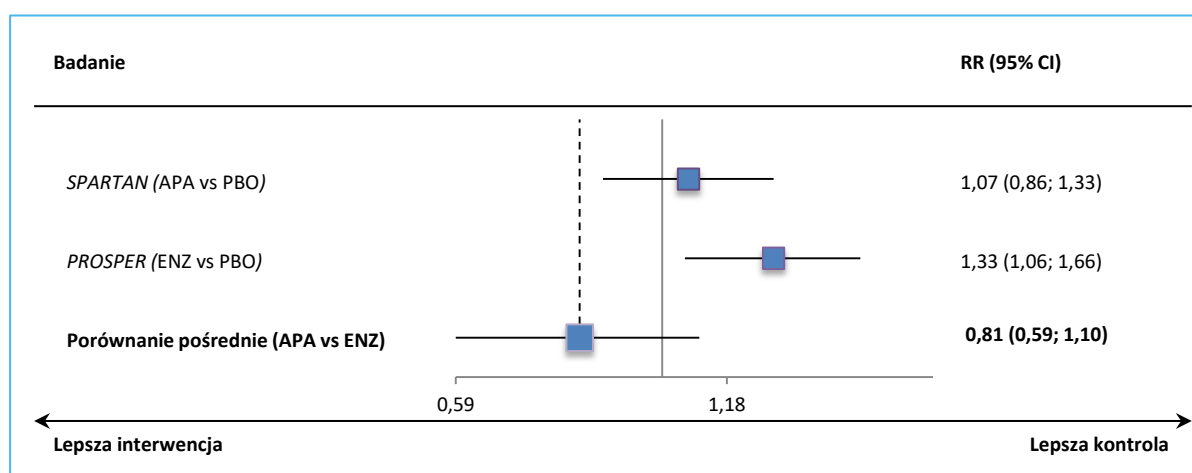
W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny ciężkich (*serious*) AEs. Zaprezentowano również ryzyka względne dla tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR.

Tabela 72. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs, n (%)	199 (24,8)	92 (23,1)	226 (24)	85 (18)
RR (95% CI)	1,07 (0,86; 1,33), p = 0,5275		1,33 (1,06; 1,66), p = 0,0124 NNH: 17 (10; 65)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,81 (0,59; 1,10), NS</u>			

Ryzyko wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs było o około 33% wyższe w grupie ENZ + ADT w porównaniu do ramienia PBO + ADT, RR = 1,33 (95% CI: 1,06; 1,66), a wynik był istotny statystycznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku rozwoju ciężkich AEs pomiędzy grupami stosującymi APA + ADT, a PBO + ADT, RR = 1,07 (95% CI: 0,86; 1,33). Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego, RR = 0,81 (95% CI: 0,59; 1,10). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 32. Ciężkie (*serious*) AEs, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Dane z publikacji dotyczące AEs prowadzących do zakończenia leczenia zamieszczono w poniższej tabeli. Danych nie prezentowano w publikacjach z podziałem na stopnie ciężkości AEs wg CTCAE. Na podstawie poniższych danych obliczono ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia dla poszczególnych interwencji oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ, które zamieszczone w tabeli poniżej. W analizie głównej przyjęto wartości z publikacji głównej dla badania *SPARTAN* z datą odcięcia 19 maja 2017 r. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem danych dla badania *SPARTAN* dostępnych w doniesieniu konferencyjnym *Small 2019* dla daty odcięcia danych 17 maja 2018.

Tabela 73. Częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
analiza główna, data odcięcia danych dla badania <i>SPARTAN</i>: 19 maja 2017 r.				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)	85 (10,6)	28 (7)	87 (9)	28 (6)
RR (95% CI)	1,50 (0,999; 2,267), p = 0,0507		1,55 (1,03; 2,34), p = 0,0357 NNH: 30 (17; 212)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie)				
RR (95% CI)	<u>0,97 (0,54; 1,73), NS</u>			
analiza wrażliwości, data odcięcia danych dla badania <i>SPARTAN</i>: 17 maja 2018 r.				

Erleada (apalutamid)

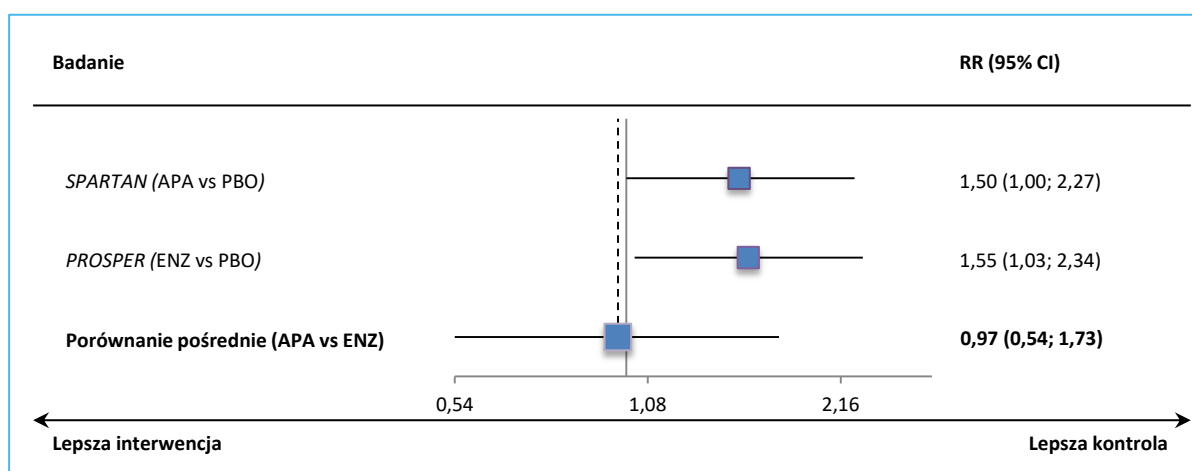
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)	102 (12,7)	27 (6,7)	87 (9)	28 (6)
RR (95% CI)	1,87 (1,25; 2,81), p = 0,0025 NNH = 17 (11; 40)		1,55 (1,03; 2,34), p = 0,0357 NNH = 30 (17; 212)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>1,21 (0,68; 2,15), NS</u>			

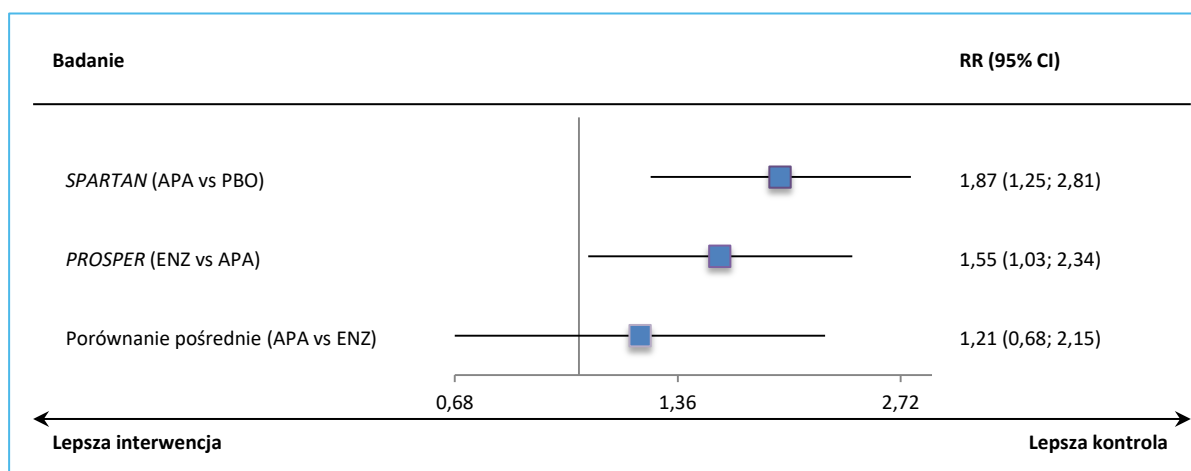
Ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia było istotnie statystycznie wyższe w grupie ENZ + ADT (o około 55%) w porównaniu do ramienia PBO, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,34). W badaniu *SPARTAN* ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia było liczbowo o 50% wyższe w grupie APA + ADT, niż w grupie PBO + ADT, jednak wynik nie był istotny statystycznie, choć znajdował się na granicy znamienności, RR = 1,50 (95% CI: 0,999; 2,267). Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego, RR = 0,97 (95% CI: 0,54; 1,73). Wyniki przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały istotny statystycznie 87-procentowy wzrost ryzyka w grupie APA + ADT w porównaniu do placebo, RR = 1,87 (95% CI: 1,25; 2,81), p = 0,0025 oraz potwierdziły wnioski płynące z analizy głównej w zakresie porównania pośredniego nie wykazując różnic pomiędzy APA i ENZ w zakresie tego punktu końcowego, RR = 1,21 (95% CI: 0,68; 2,15).

Wykres 33. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, analiza główna, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 34. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, analiza wrażliwości, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.4 AEs prowadzące do zgonu

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny AEs prowadzących do zgonu, wyniki oceny bezpieczeństwa dla tego punktu końcowego dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR. Danych dla AEs prowadzących do zgonu nie prezentowano w publikacjach z podziałem na stopnie ciężkości AEs wg CTCAE.

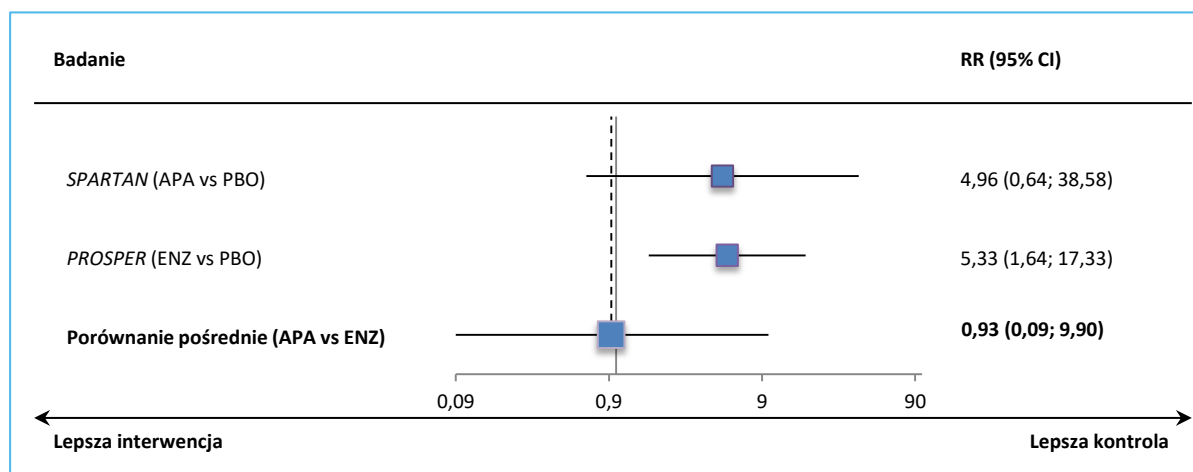
Tabela 74. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
AEs prowadzące do zgonu, n (%)	10 (1,2)	1 (0,3)	32 (3)	3 (1)
RR (95% CI)	4,96 (0,64; 38,58), p = 0,1263		5,33 (1,64; 17,33), p = 0,0054, NNH: 36 (24; 71)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,93 (0,09; 9,90), NS</u>			

Wyniki nie wskazują na to, aby APA + ADT istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zgonu w porównaniu do PBO + ADT. Należy zwrócić uwagę, że liczba zdarzeń w badaniu SPARTAN jest mała i nie pozwala na uzyskanie istotności statystycznej wyniku. Stosowanie ENZ + PBO ponad 5-krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zgonu w porównaniu do

PBO + ADT, RR = 5,33 (95% CI: 1,64; 17,33), a wynik był istotny statystycznie. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA i ENZ dla tego punktu końcowego, RR = 0,93 (95% CI: 0,09; 9,90). Wyniki przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 35. AEs prowadzące do zgonu, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.5 Zmęczenie

Zmęczenie było najczęściej obserwowanym AE w grupie osób stosujących APA + ADT lub ENZ + ADT. Zmęczenie w badaniu *SPARTAN* było uznawane przez badaczy za AE związane ze stosowanym leczeniem. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla częstości występowania zmęczenia. Na podstawie poniższych danych obliczono ryzyko względne dla tego punktu końcowego dla poszczególnych interwencji oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ, które zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 75. Częstość występowania zmęczenia – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Zmęczenie, wszystkie stopnie				
n (%)	244 (30,4)	84 (21,1)	303 (33)	64 (14)
RR (95% CI)	1,44 (1,16; 1,79), p = 0,001 NNH = 11 (7; 25)		2,37 (1,85; 3,03), p < 0,001 NNH = 6 (5; 7)	
Apalutamid vs Enzalutamid	0,61 (0,44; 0,84), IS, NNT: 11 (7; 36)			

Erleada (apalutamid)

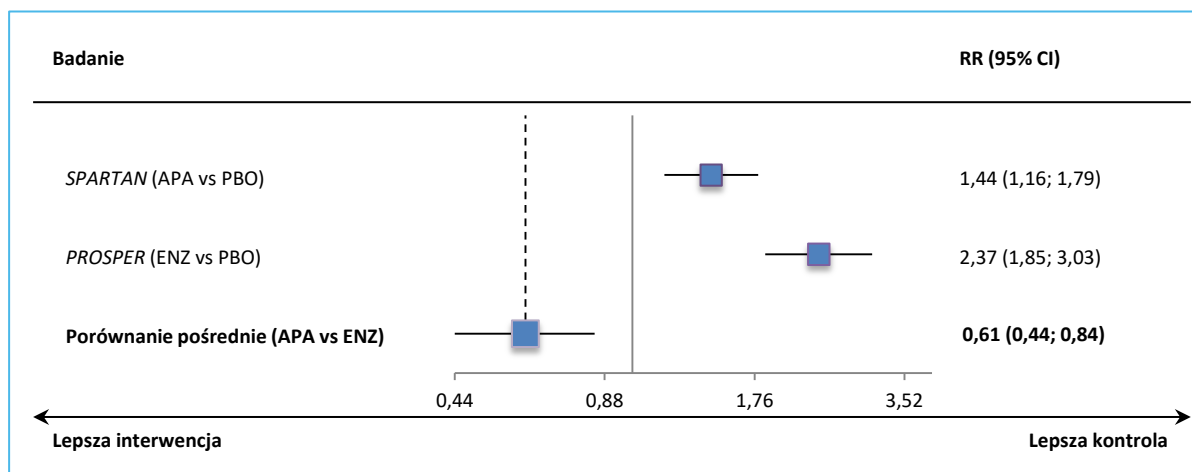
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
(porównanie pośrednie) RR (95% CI)				
	Zmęczenie, ≥ 3 stopnia			
n (%)	7 (0,9)	1 (0,3)	27 (3)	3 (1)
RR (95% CI)	3,47 (0,43; 28,10), p = 0,2438		4,50 (1,37; 14,76), p = 0,0131 NNT: 45 (29; 105)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,77 (0,07; 8,55), NS</u>			

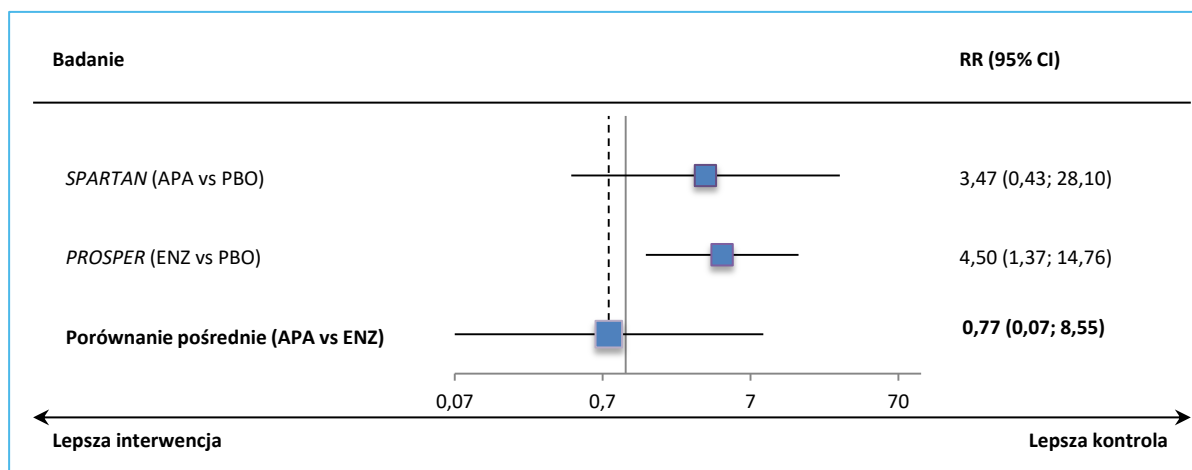
Ryzyko wystąpienia zmęczenia (wszystkich stopni) było prawie 1,5-krotnie istotnie statystycznie wyższe w grupie APA + ADT w porównaniu do grupy PBO + ADT, 1,44 (95% CI: 1,16; 1,79), p = 0,001. Ryzyko względne dla tego punktu końcowego było ponad 2-krotnie wyższe dla ENZ + ADT w porównaniu do placebo, RR = 2,37 (95% CI: 1,85; 3,03), p < 0,001. Również wyniki porównania pośredniego wskazują na to że stosowanie APA zamiast ENZ zmniejsza istotnie prawie o 40% ryzyko wystąpienia zmęczenia (wszystkich stopni), RR = 0,61 (95% CI: 0,44; 0,84), a wskaźnik NNT = 11 informuje o tym, że stosując APA zamiast ENZ u 11 pacjentów u jednego nie wystąpi rozważane AE.

Ryzyko wystąpienia zmęczenia ≥ 3 stopnia było 4,5-krotnie istotnie statystycznie wyższe w grupie ENZ + ADT w porównaniu do grupy placebo, RR = 4,50 (95% CI: 1,37; 14,76). Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w pomiędzy APA + ADT, a grupą placebo, RR = 3,47 (95% CI: 0,43; 28,10). Wyniki porównania pośredniego nie wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy APA i ENZ dla tego punktu końcowego, RR = 0,77 (95% CI: 0,07; 8,55). Wyniki przedstawiono również w formie graficznie na poniższych wykresach.

Wykres 36. Częstość występowania zmęczenia (wszystkie stopnie), wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 37. Częstość występowania zmęczenia ≥ 3 stopnia, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.6 Nadciśnienie tętnicze

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego we włączonych badaniach wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim, wyniki oceny bezpieczeństwa dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR. W badaniu PROSPER przedstawiono wyniki osobno dla nadciśnienia, jak i dla nadciśnienia z uwzględnieniem ciśnienia tętniczego wysokiego prawidłowego. W poniższej tabeli zaprezentowano dane z badania PROSPER dla nadciśnienia, jako że w badaniu SPARTAN najprawdopodobniej uwzględniano tylko przypadki nadciśnienia (bez uwzględnienia ciśnienia wysokiego prawidłowego).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

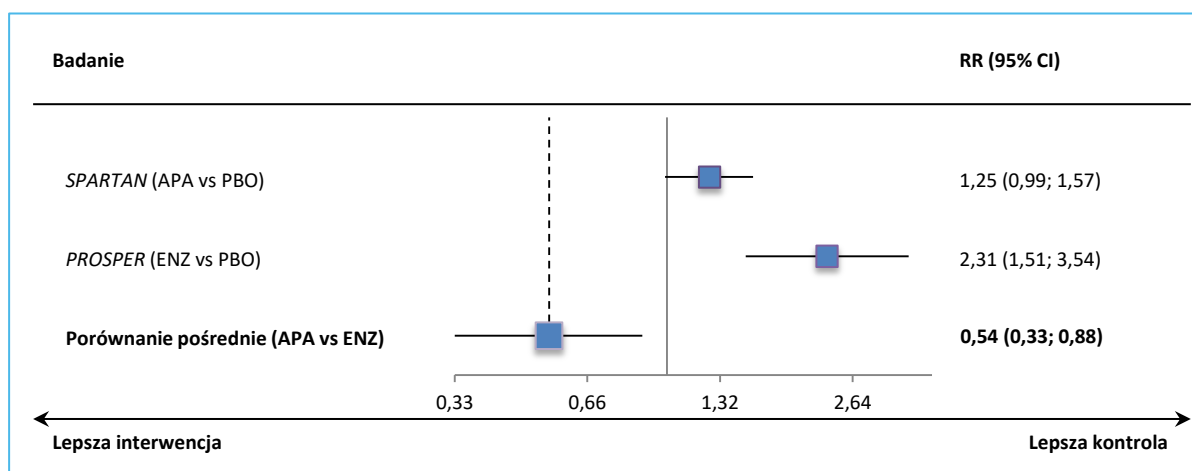
Tabela 76. Częstość występowania nadciśnienia – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Nadciśnienie tętnicze, wszystkie stopnie				
n (%)	199 (24,8)	79 (19,8)	111 (12)	24 (5)
RR (95% CI)	1,25 (0,99; 1,57), p = 0,06		2,31 (1,51; 3,54), p < 0,001 NNT: 15 (11; 26)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,54 (0,33; 0,88), IS, NNT = 55 (14; 26)</u>			
Nadciśnienie tętnicze, ≥3 stopnia				
n (%)	115 (14,3)	47 (11,8)	43 (5)	10 (2)
RR (95% CI)	1,21 (0,88; 1,67), p = 0,2335		2,15 (1,09; 4,24), p = 0,0271 NNH: 41 (23; 171)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,56 (0,27; 1,19), NS</u>			

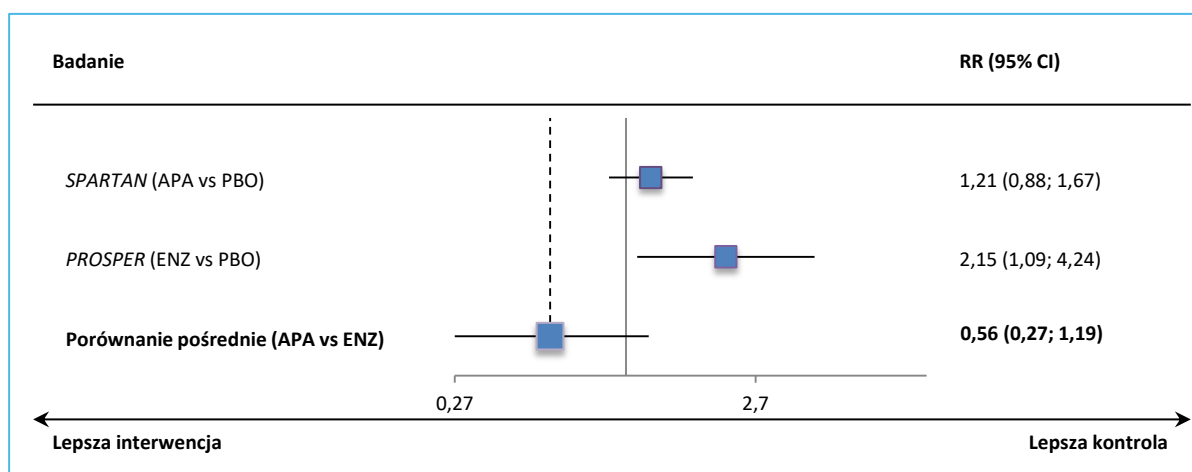
Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkich stopni) była ponad 2-krotnie, istotnie statystycznie wyższa w grupie ENZ + ADT, niż w grupie placebo, RR = 2,31 (95% CI: 1,51; 3,54), p < 0,001. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy APA + ADT, a placebo dla tego punktu końcowego, choć wynik znajdował się tuż poniżej granicy istotności statystycznej, RR = 1,25 (95% CI: 0,99; 1,57), p = 0,06. Porównanie pośrednio wykazało prawie 2-krotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia w przypadku leczenia APA zamiast ENZ, RR = 0,54 (95% CI: 0,33; 0,88), NNT = 55 (95% CI: 14; 26).

Również wyniki analizy dla nadciśnienia tętniczego ≥3 stopnia wskazują na ponad 2-krotnie zwiększone ryzyko jego wystąpienia u chorych stosujących ENZ + ADT w porównaniu do grupy PBO, RR = 2,15 (95% CI: 1,09; 4,24) oraz na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego pomiędzy terapią APA + ADT, a placebo. Porównanie pośrednie nie wykazało w tym wypadku różnic pomiędzy porównywanymi preparatami (APA i ENZ) w częstości występowania nadciśnienia ≥3 stopnia, RR = 0,56 (0,27; 1,19). Wyniki przedstawiono również w formie graficznej na poniższych wykresach.

Wykres 38. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkie stopnie), wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 39. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego ≥ 3 stopnia, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.7 Biegunka

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny częstości występowania biegunki. Na podstawie poniższych danych obliczono ryzyko względne wystąpienia tego AE dla poszczególnych interwencji oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ, które zamieszczono w tabeli poniżej.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

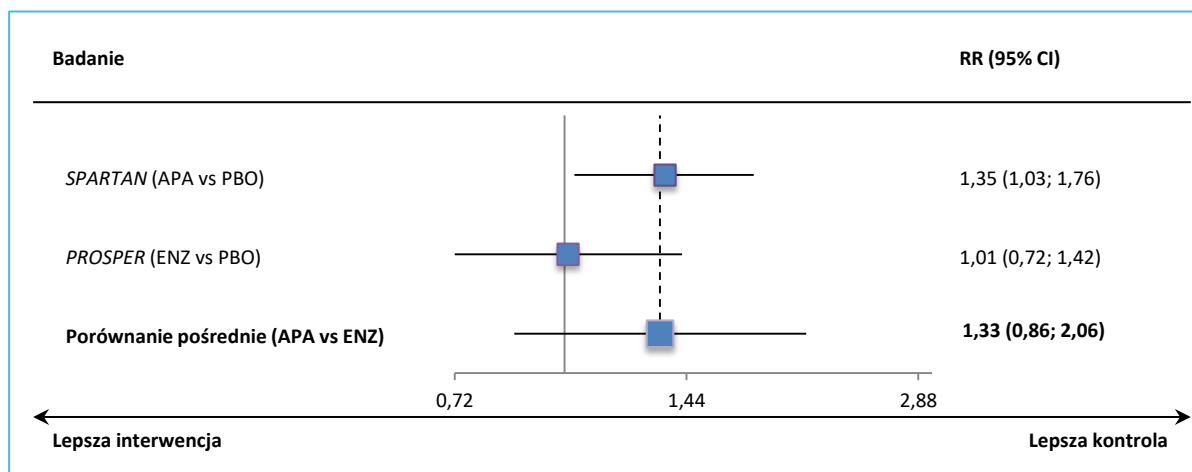
Tabela 77. Częstość występowania biegunki – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Biegunka, wszystkie stopnie				
n (%)	163 (20,3)	60 (15,1)	91 (10)	45 (10)
RR (95% CI)	1,35 (1,03; 1,76), p = 0,0311 NNH: 20 (11; 136)		1,01 (0,72; 1,42), p = 0,9491	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>1,33 (0,86;2,06), NS</u>			
Biegunka, ≥3 stopnia				
n (%)	8 (1,0)	2 (0,5)	3 (<1)	2 (<1)
RR (95% CI)	1,98 (0,42; 9,29), p = 0,3852		0,75 (0,13; 4,47), p = 0,7522	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>2,64 (0,25; 28,03), NS</u>			

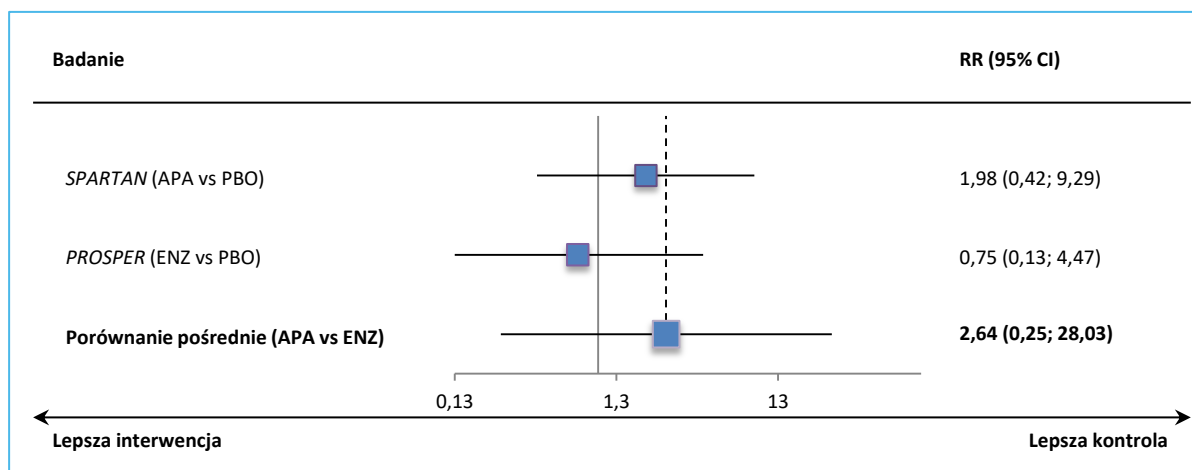
W grupie APA + ADT zaobserwowano o 35% wyższe ryzyko wystąpienia biegunki (wszystkie stopnie) w porównaniu do ramienia PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,03; 1,76), a wynik był istotny statystycznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego pomiędzy ENZ + ADT, a PBO + ADT, RR = 1,01 (95% CI: 0,72; 1,42). Dla biegunki ≥3 stopnia nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka związanego ze stosowaniem APA + ADT, ani ENZ + ADT, a stosowanie PBO + ADT, RR wynosiły odpowiednio: 1,98 (95% CI: 0,42; 9,29) i 0,75 (95% CI: 0,13; 4,47). Należy zwrócić uwagę na bardzo małą ilość zdarzeń dla biegunki ≥3 stopnia, w związku z tym otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnej statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia biegunki pomiędzy porównywanymi preparatami (niezależnie od stopnia nasilenia), RR dla biegunki wszystkich stopni oraz biegunki ≥3 stopnia wyniosły odpowiednio 1,33 (95% CI: 0,86;2,06) i 2,64 (95% CI: 0,25; 28,03). Wyniki w formie graficzne przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 40. Częstość występowania biegunki (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 41. Częstość występowania biegunki ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.8 Nudności

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. W związku z brakiem zdarzeń dla oceny nudności, ≥ 3 stopnia w badaniu *SPARTAN* nie możliwe było obliczenie RR, ani porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego. Tam gdzie było to możliwe przedstawiono obliczone ryzyka względne wystąpienia nudności. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego dla APA z ENZ dla nudności (wszystkich stopni).

Erleada (apalutamid)

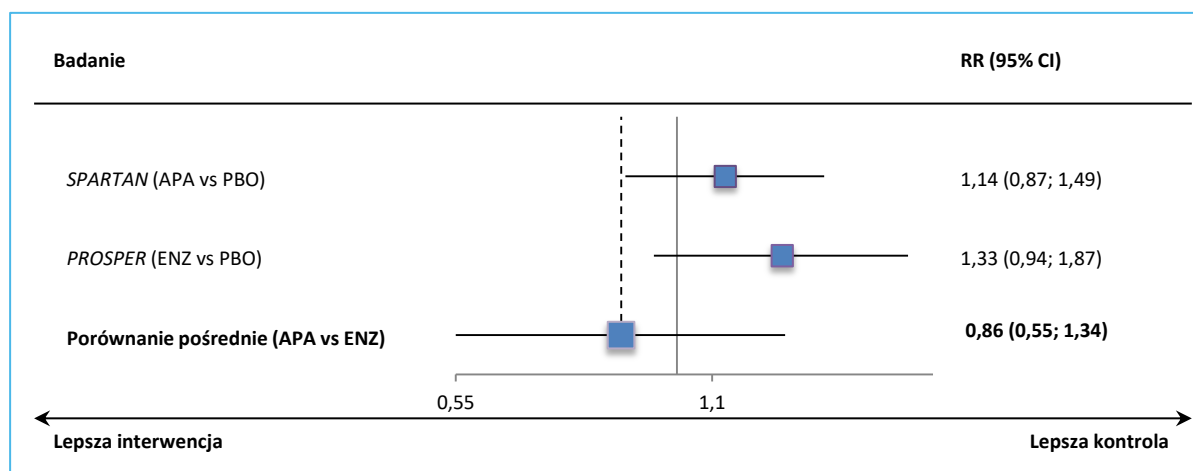
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 78. Częstość występowania nudności – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Nudności, wszystkie stopnie				
n (%)	145 (18,1)	63 (15,8)	106 (11)	40 (9)
RR (95% CI)	1,14 (0,87; 1,49), p = 0,3395		1,33 (0,94; 1,87), p = 0,1112	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,86 (0,55; 1,34), NS</u>			
Nudności, ≥3 stopnia				
n (%)	0	0	3 (<1)	0
RR (95% CI)	–		3,50 (0,18; 67,69), p = 0,4066	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	–			

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia nudności (wszystkich stopni) u chorych przyjmujących APA + ADT lub ENZ + ADT w porównaniu do odpowiadających ramion PBO + ADT w odpowiednich badaniach, RR odpowiednio: 1,14 (95% CI: 0,87; 1,49) i 1,33 (95% CI: 0,94; 1,87). Również dla nudności ≥3 stopnia w przypadku ENZ + ADT nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia, RR = 3,50 (95% CI: 0,18; 67,69). W związku z brakiem zdarzeń dla oceny nudności, ≥3 stopnia w badaniu *SPARTAN* nie możliwe było obliczenie RR, ani porównanie pośrednie APA z ENZ dla tego punktu końcowego. Poniżej wyniki przedstawiono graficznie na wykresach.

Wykres 42. Częstość występowania nudności (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.9 Spadek masy ciała

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla spadku masy ciała: wyniki oceny bezpieczeństwa dla analizy RR w poszczególnych badaniach dla tego punktu końcowego, a także wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR.

Tabela 79. Częstość występowania spadku masy ciała – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

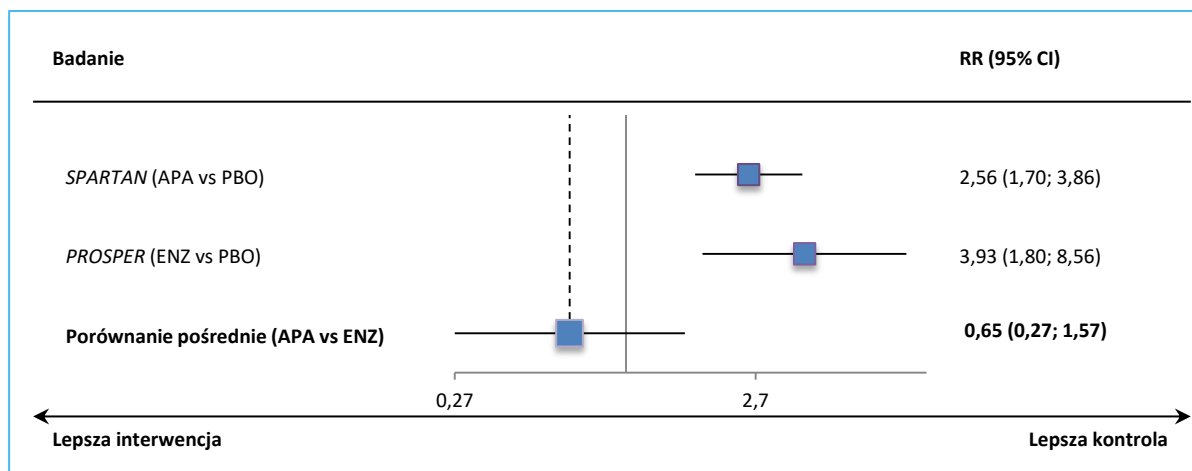
	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Spadek masy ciała, wszystkie stopnie				
n (%)	129 (16,1)	25 (6,3)	55 (6)	7 (2)
RR (95% CI)	2,56 (1,70; 3,86), p < 0,001 NNH: 11 (8; 16)		3,93 (1,80; 8,56) p < 0,001 NNH: 23 (16; 40)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,65 (0,27; 1,57), NS</u>			
Spadek masy ciała, ≥3 stopnia				
n (%)	9 (1,1)	1 (0,3)	2 (<1)	0
RR (95% CI)	4,46 (0,57; 35,09), p = 0,1553		2,50 (0,12; 52,02), p = 0,5535	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>1,78 (0,05; 69,89), NS</u>			

Stosowanie APA + ADT zwiększało ponad 2,5-krotnie ryzyko wystąpienia spadku masy ciała (wszystkie stopnie) w porównaniu do grupy placebo, a wynik był istotny statystycznie, RR = 2,56 (95% CI: 1,70; 3,86), p < 0,001, jednocześnie nie zwiększając istotnie ryzyka spadku masy ciała ≥3 stopnia, RR = 4,46 (95% CI: 0,57; 35,09). Stosowanie ENZ + ADT wiązało się ze znamienym statystycznie zwiększeniem ryzyka spadku masy ciała (wszystkie stopnie) prawie 4 razy, RR = 3,93 (95% CI: 1,80; 8,56) p < 0,001, jednocześnie nie zwiększając istotnie ryzyka spadku masy ciała ≥3 stopnia, RR = 2,50 (95% CI: 0,12; 52,02). Należy zwrócić uwagę na bardzo małą liczbę zdarzeń dla spadku masy ciała ≥3 stopnia, w związku z tym otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie.

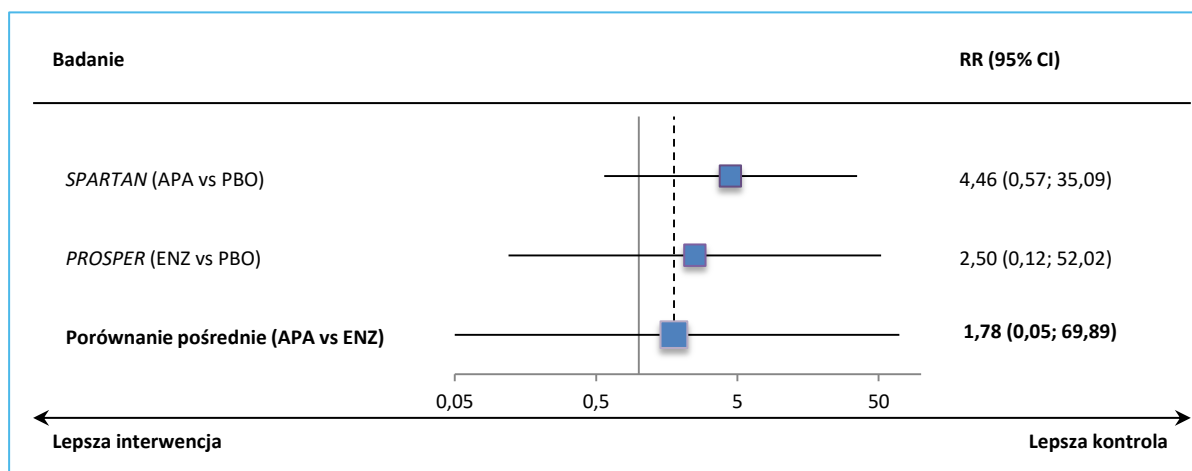
Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego niezależnie od stopnia nasilenia, RR = 0,65 (95% CI: 0,27; 1,57) dla spadku masy ciała (wszystkich stopni), RR = 1,78 (95% CI: 0,05; 69,89) dla

spadku masy ciała ≥ 3 stopnia. Powyższe wyniki przedstawiono w formie graficznej na wykresach poniżej.

Wykres 43. Spadek masy ciała (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 44. Spadek masy ciała ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.10 Ból stawów

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny bólu stawów, wyniki oceny bezpieczeństwa dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR. W związku z brakiem zdarzeń dla oceny bólu stawów ≥ 3 stopnia w badaniu *SPARTAN* nie możliwe było obliczenie RR, ani porównanie pośrednie APA z ENZ dla tego punktu końcowego.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

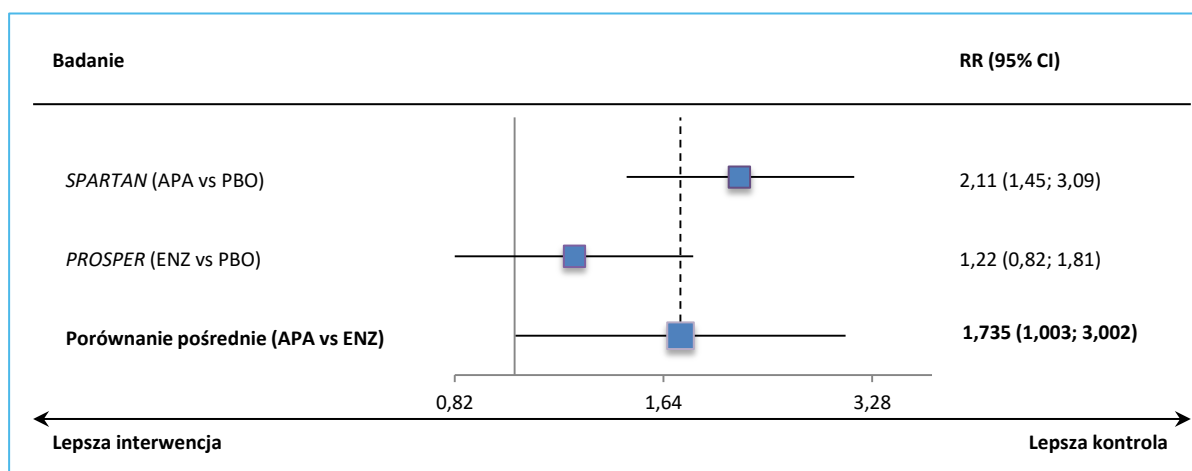
Tabela 80. Częstość występowania bólu stawów – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Ból stawów, wszystkie stopnie				
n (%)	128 (15,9)	30 (7,5)	78 (8)	32 (7)
RR (95% CI)	2,11 (1,45; 3,09), p < 0,001 NNH: 12 (9; 21)		1,22 (0,82; 1,81), p = 0,3277	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)				
<u>1,730 (1,003; 2,990), IS, NNT = 15 (9; 45)</u>				
Ból stawów, ≥3 stopnia				
n (%)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
RR (95% CI)	–		0,50 (0,03; 7,98), p = 0,6238	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)				
–				

Ryzyko wystąpienia bólu stawów (wszystkie stopnie) było ponad 2-krotnie istotnie statystycznie większe w grupie APA + ADT w porównaniu do ramienia placebo, RR = 2,11 (95% CI: 1,45; 3,09), p < 0,001. Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka bólu stawów (niezależnie od stopnia nasilenia) w grupie ENZ + ADT w porównaniu do ramienia PBO, RR = 1,22 (95% CI: 0,82; 1,81) dla bólu stawów (wszystkie stopnie), RR = 0,50 (95% CI: 0,03; 7,98) dla bólu stawów ≥3 stopnia. W związku z brakiem zdarzeń dla oceny bólu stawów ≥3 stopnia w badaniu SPARTAN nie było możliwe obliczenie RR, ani porównanie pośrednie APA z ENZ dla tego punktu końcowego.

Porównanie pośrednie APA z ENZ wykazało istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólu stawów (wszystkie stopnie) w grupie stosującej APA, RR = 1,730 (95% CI: 1,003; 2,990), NNT = 15, jednak wynik był na granicy istotności statystycznej. Graficzne przedstawienie wyników przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 45. Częstość występowania bólu stawów (wszystkie stopnie), wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.11 Upadki (falls)

Upadki w badaniu SPARTAN były uznawane przez badaczy za AE związane ze stosowanym leczeniem. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Podano również ryzyka względne wystąpienia upadków w poszczególnych badaniach w zależności od stosowania interwencji lub kontroli oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ dla oceny RR.

Tabela 81. Częstość występowania upadków – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Upadki, wszystkie stopnie				
n (%)	125 (15,6)	36 (9,0)	106 (11)	19 (4)
RR (95% CI)	1,72 (1,21; 2,44), p = 0,0024 NNH: 16 (10; 37)		2,79 (1,73; 4,49), p < 0,0001 NNH: 14 (10; 22)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	0,62 (0,34; 1,11), NS			
Upadki, ≥3 stopnia				
n (%)	14 (1,7)	3 (0,8)	12 (1)	3 (1)
RR (95% CI)	2,31 (0,67; 8,00), p = 0,1854		2,00 (0,57; 7,05), p = 0,2810	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	1,16 (0,20; 6,78), NS			

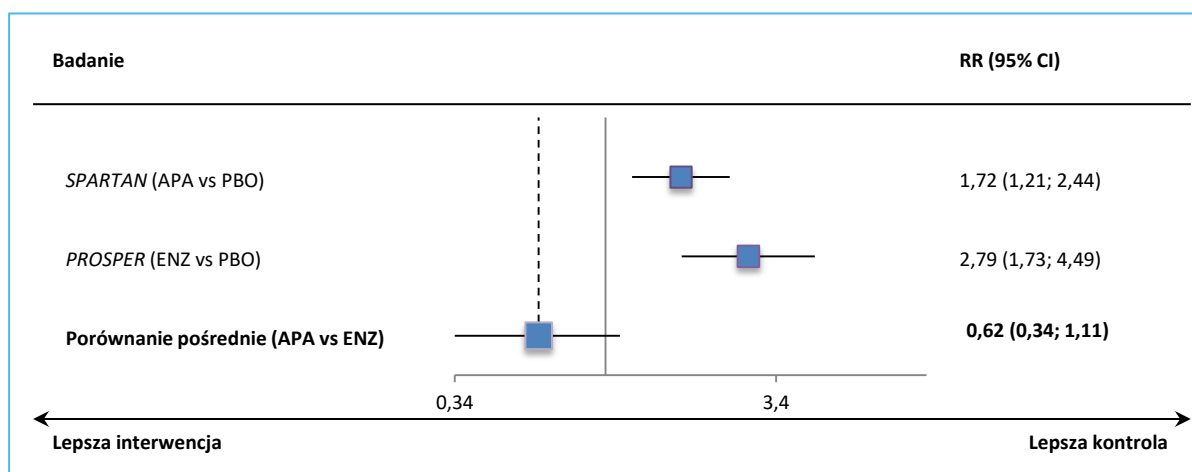
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

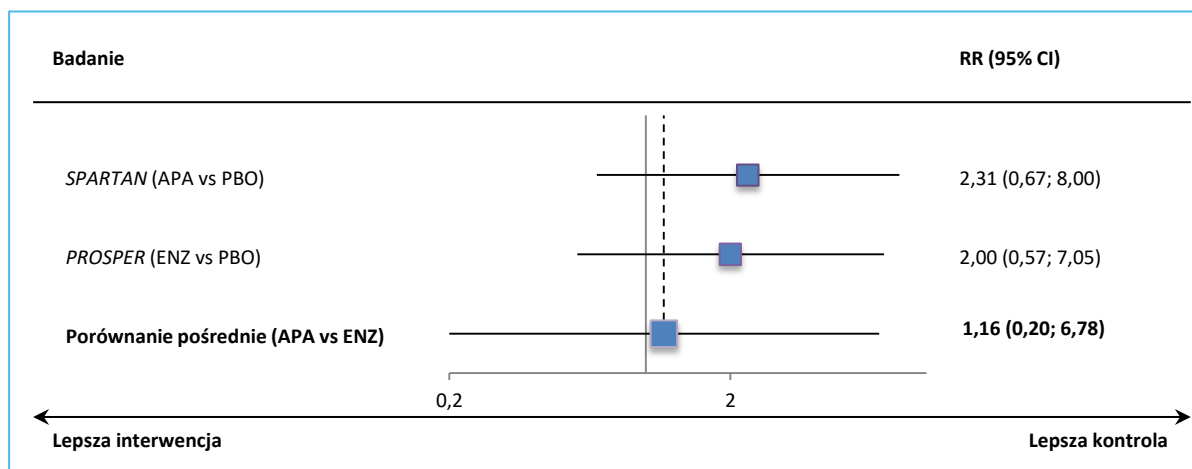
Stosowanie obu porównywanych preparatów wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka upadków (wszystkich stopni) w porównaniu do grupy placebo. W przypadku stosowania APA + ADT ryzyko rosło ponad 1,5-krotnie, RR = 1,72 (95% CI: 1,21; 2,44), a w przypadku ENZ + ADT ponad 2,5-krotnie, RR = 2,79 (95% CI: 1,73; 4,49). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w ryzyku upadków ≥ 3 stopnia pomiędzy APA + ADT, a placebo (RR = 2,31, [95% CI: 0,67; 8,00]) jak i ENZ + ADT, a placebo (RR = 2,00 [95% CI: 0,57; 7,05]).

Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego niezależnie od stopnia nasilenia, RR = 0,62 (95% CI: 0,34; 1,11) dla upadków (wszystkich stopni) oraz RR = 1,16 (95% CI: 0,20; 6,78) dla upadków ≥ 3 stopnia. Powyższe wyniki przedstawiono w formie graficznej na wykresach poniżej.

Wykres 46. Upadki (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 47. Upadki ≥ 3 stopnia, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.12 Zawroty głowy

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla oceny częstości występowania zawrotów głowy. Podano ryzyka względne wystąpienia zawrotów głowy w poszczególnych badaniach w zależności od stosowanej interwencji lub kontroli oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ dla oceny RR.

Tabela 82. Częstość występowania zawrotów głowy – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Zawroty głowy, wszystkie stopnie				
n (%)	75 (9,3)	25 (6,3)	91 (10)	20 (4)
RR (95% CI)	1,49 (0,96; 2,30), p = 0,0748		2,28 (1,42; 3,64), p < 0,001 NNH: 19 (13; 36)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	0,65 (0,34; 1,24), NS			
Zawroty głowy, ≥ 3 stopnia				
n (%)	5 (0,6)	0	4 (<1)	0
RR (95% CI)	5,46 (0,30; 98,48), p = 0,2501		4,50 (0,24; 83,49), p = 0,3123	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	1,21 (0,02; 73,85), NS			

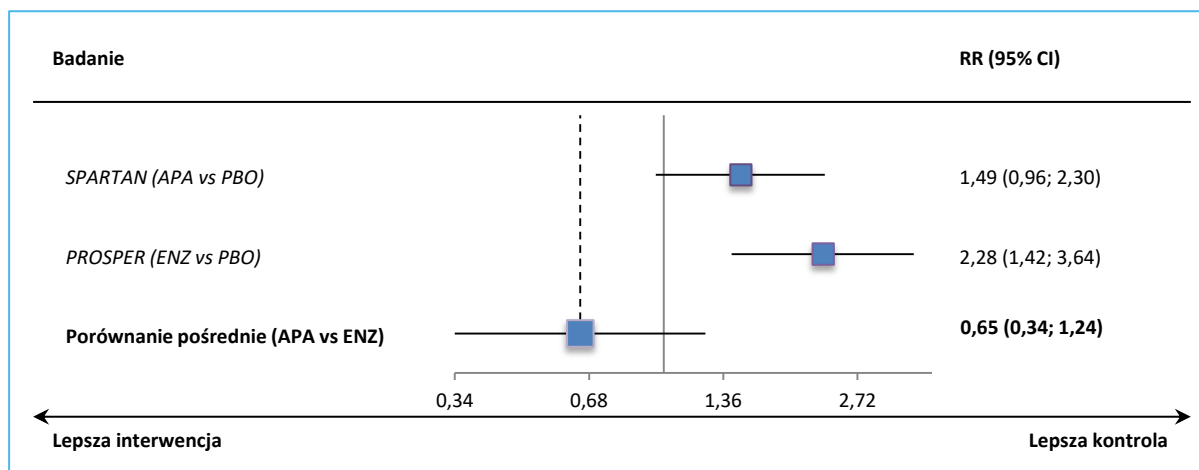
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

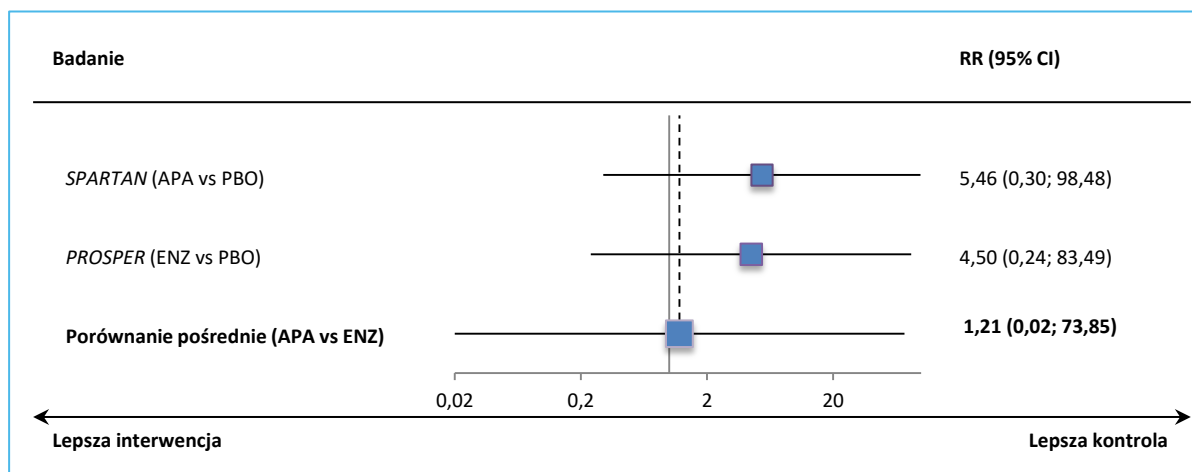
Stosowanie ENZ+ADT wiązało się z prawie 2,3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zawrotów głowy (wszystkich stopni) w porównaniu do stosowania PBO + ADT, RR = 2,28 (95% CI: 1,42; 3,64). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem APA + ADT oraz placebo dla tego punktu końcowego, RR = 1,49 (95% CI: 0,96; 2,30). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zawrotów głowy ≥ 3 stopnia pomiędzy APA + ADT, a placebo (RR = 5,46 [95% CI: 0,30; 98,48]) jak i ENZ + ADT, a placebo (RR = 4,50 [95% CI: 0,24; 83,49]), a przedziały ufności były bardzo szerokie w związku z małą liczbą zdarzeń.

Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego niezależnie od stopnia nasilenia, RR = 0,65 (95% CI: 0,34; 1,24) dla zawrotów głowy (wszystkich stopni) oraz RR = 1,21 (95% CI: 0,02 73,85) dla upadków ≥ 3 stopnia. Powyższe wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższych wykresach.

Wykres 48. Zawroty głowy (wszystkie stopnie), wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



Wykres 49. Zawroty głowy ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.13 Zaburzenia umysłowe

W badaniu *SPARTAN* w tej kategorii znajdowały się następujące zdarzenia: zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezja. W badaniu *PROSPER* w tej kategorii znajdowały się następujące zdarzenia: zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezja, choroba Alzheimera, otępienie starcze, upośledzenie umysłowe, otępienie naczyniowopochodne. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla zaburzeń umysłowych. Przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla tego punktu końcowego dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR.

Tabela 83. Częstość występowania zaburzeń umysłowych – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i> *		<i>PROSPER</i> **	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Zaburzenia umysłowe, wszystkie stopnie				
n (%)	41 (5,1)	12 (3,0)	48 (5)	9 (2)
RR (95% CI)	1,69 (0,90; 3,19), p = 0,1023		2,67 (1,32; 5,39), p = 0,0063 NNH: 31 (20; 76)	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,64 (0,25; 1,63), NS</u>			

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	SPARTAN*		PROSPER**	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ+ADT, N = 930	PBO+ADT, N = 465
Zaburzenia umysłowe, ≥ 3 stopnia				
n (%)	0	0	1 (<1)	0
RR (95% CI)		–	1,50 (0,06; 36,79), p = 0,8033	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)				
			–	

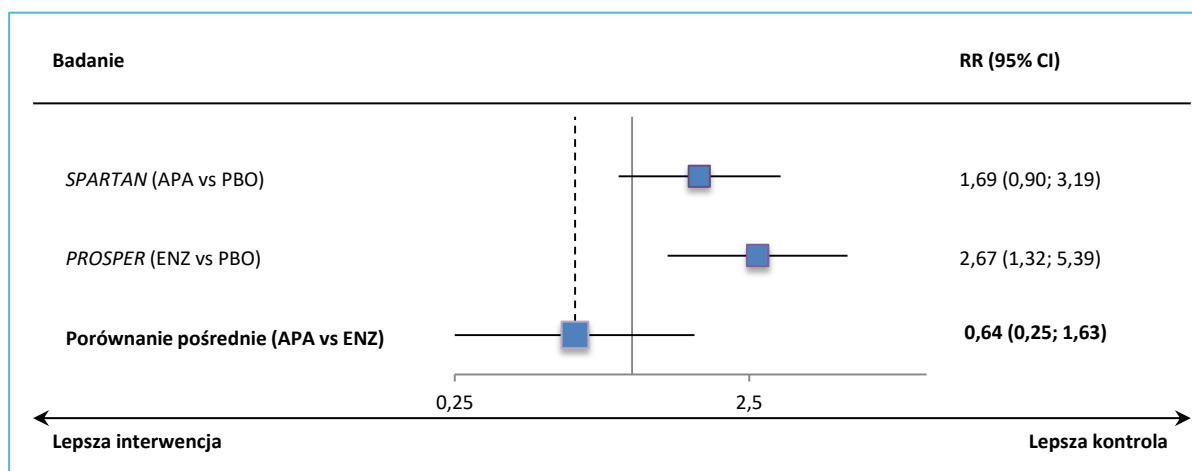
* obejmowały: zaburzenia uwagi, pogorszenia pamięci, zaburzenia poznawcze i amnezję;

** zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezja, choroba Alzheimera, otępienie starcza, upośledzenie umysłowe, otępienie naczyniowopochodne.

W grupie ENZ + ADT zaobserwowano ponad 2,5-krotnie istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zawrotów głowy (wszystkie stopnie) w porównaniu do ramienia PBO, RR = 2,67 (95% CI: 1,32; 5,39). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego pomiędzy grupą leczoną APA + ADT w porównaniu do grupy placebo, RR = 1,69 (95% CI: 0,90; 3,19). W badaniu *PROSPER* liczba zdarzeń dla zaburzeń umysłowych ≥ 3 stopnia była bardzo mała, a wynik nie osiągnął istotności statystycznej, RR = 1,50 (95% CI: 0,06; 36,79). W związku z brakiem zdarzeń dla oceny zaburzeń umysłowych ≥ 3 stopnia w badaniu *SPARTAN* nie możliwe było obliczenie RR, ani porównanie pośrednie APA z ENZ dla tego punktu końcowego.

Wyniki porównania pośredniego APA z ENZ nie wykazały istotnej statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zawrotów głowy (wszystkich stopni) pomiędzy porównywanymi preparatami, RR = 0,64 (95% CI: 0,25; 1,63). Wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższych wykresach.

Wykres 50. Zaburzenia umysłowe (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.5.14 Napady padaczkowe (*seizures*)

Napady padaczkowe w badaniu *SPARTAN* były traktowane przez badaczy jako AE związane ze stosowanym leczeniem. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim dla występowania napadów padaczkowych, wyniki oceny bezpieczeństwa dla tego punktu końcowego dla analizy RR w poszczególnych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego apalutamidu z enzalutamidem dla oceny RR. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w związku z bardzo małą ilością zdarzeń, przedziały ufności są bardzo szerokie, co spowodowało brak istotności statystycznej poniższych wyników.

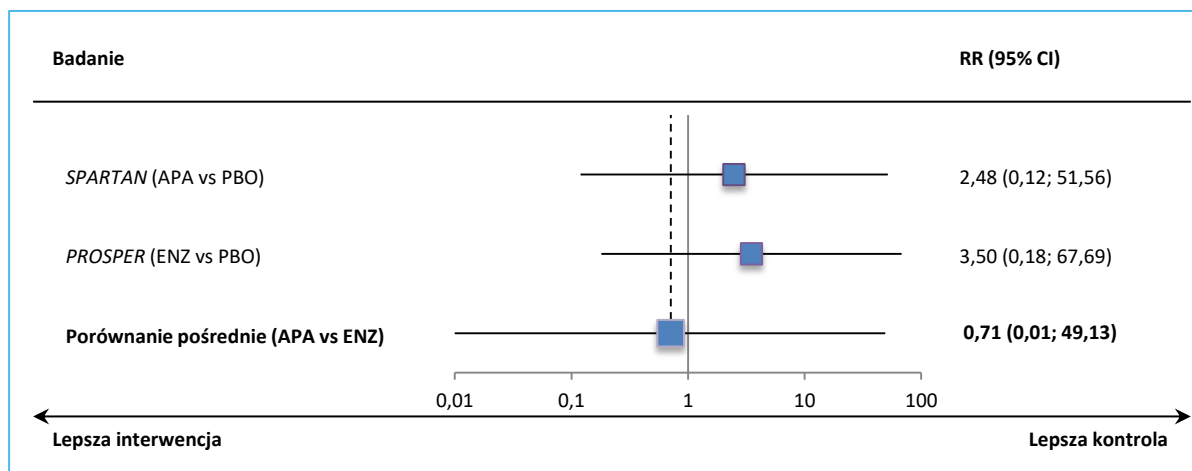
Tabela 84. Napady padaczkowe – zestawienie danych z badań *SPARTAN* i *PROSPER*; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).

	<i>SPARTAN</i>		<i>PROSPER</i>	
	APA+ADT, N = 803	PBO+ADT, N = 398	ENZ, N = 930	PBO, N = 465
Napady padaczkowe, wszystkie stopnie				
n (%)	2 (0,2)	0	3 (<1)	0
RR (95% CI)	2,48 (0,12; 51,56), p = 0,5571		3,50 (0,18; 67,69), p = 0,4066	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	<u>0,71 (0,01; 49,13), NS</u>			
Napady padaczkowe, ≥3 stopnia				
n (%)	0	0	2 (<1)	0
RR (95% CI)	–		2,50 (0,12; 52,02), p = 0,5535	
Apalutamid vs Enzalutamid (porównanie pośrednie) RR (95% CI)	–			

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia napadów padaczkowych (wszystkich stopni) u chorych przyjmujących APA + ADT lub ENZ + ADT w porównaniu do odpowiadających ramion placebo w odpowiednich badaniach, RR wynosiły odpowiednio 2,48 (95% CI: 0,12; 51,56) i 3,50 (95% CI: 0,18; 67,69). Podobnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia napadów padaczkowych ≥3 stopnia pomiędzy ENZ + ADT, a placebo, RR = 2,50 (95% CI: 0,12; 52,02). Obliczenie RR dla napadów padaczkowych ≥3 stopnia nie było możliwe z powodu braku zdarzeń w badaniu *SPARTAN*, co uniemożliwia również porównanie pośrednie APA vs ENZ dla tego punktu końcowego. Porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało istotnego statystycznie wzrostu ryzyka

napadów padaczkowych (wszystkich stopni) w grupie stosującej APA vs ENZ, RR = 0,71 (95% CI: 0,01; 49,13). Graficzne przedstawienie wyników zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 51. Napady padaczkowe (wszystkie stopnie), wyniki z badań *SPARTAN* i *PROSPER*, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.



14.1.6 Porównanie pośrednie skorygowane doбором populacji (MAIC) – Chowdhury 2018

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo abstrakt i plakat doniesienia konferencyjnego *Chowdhury 2018*. Wyniki tej analizy nie zostały jeszcze opublikowane w pełnym tekście, ale przedstawiono je uzupełniająco, celem odniesienia się do wyników porównania pośredniego metodą Buchera. W analizie *Chowdhury 2018* zaprezentowano wyniki porównania apalutamidu (dane z badania *SPARTAN*) z terapią enzalutamidem (dane z badania *PROSPER*) stosowane w leczeniu chorych na nmCPRC, wykorzystując metodę MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison analysis*), opisaną w publikacjach *Signorovitch 2010* i *Signorovitch 2012*. Metoda polega na zidentyfikowaniu badań kontrolnych prowadzonych w docelowej populacji, w których stosuje się analizowaną interwencję o kryteriach selekcji jak najbardziej zbliżonych do badania podstawowego (badanie, którego interwencję zamierza się porównywać, w tym przypadku badanie *SPARTAN*). Następnie spośród uczestników badania podstawowego wybiera się tych, którzy spełniliby kryteria włączenia do badań kontrolnych. W wyniku tej selekcji powstaje nowa populacja chorych, najbardziej zbliżona do tych z badań kontrolnych. Dane tych pacjentów są następnie dopasowywane – ważone przez szansę danego pacjenta na włączenie do badań kontrolnych. Powstałe w ten sposób dane pojedynczych pacjentów uśrednia się dla całej grupy i otrzymuje się populację dopasowaną do uśrednionej populacji z badań kontrolnych. W ten sposób

dopasowuje się również wyniki uzyskiwane w trakcie leczenia, dzięki czemu można je porównać z wynikami terapii z badań kontrolnych – na przykład wykorzystując metody porównania pośredniego, które jest wtedy bardziej wiarygodne.

W badaniu *Chowdhury 2018* indywidualne dane z poziomu pacjenta dla próby *SPARTAN* ważono tak, by spełniały one założenia przyjęte w próbie *PROSPER*, a tym samym by wyniki uzyskane w próbie *SPARTAN* naśladowały wyniki badania prowadzonego w populacji próby *PROSPER* (dla którego dostępne są jedynie wyniki końcowe). Wagi stanowiły charakterystyki wyjściowe chorych: wiek, stężenie PSA, czas do podwojenia PSA, stan sprawności wg ECOG, całkowity wynik w skali Gleasona, stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych (z ang. *bone targeting agents*) oraz przebycie zabiegu chirurgicznego celem leczenia raka gruczołu krokowego. Pacjenci z badania *SPARTAN*, dla których nie określono którejkolwiek z wymienionych charakterystyk wyjściowych byli wykluczani z analizy.

Przed dopasowaniem populacje włączone do prób *SPARTAN* i *PROSPER* różniły się odsetkami chorych z wyjściowym czasem podwojenia stężenia ADT wynoszącym < 6 miesięcy (70% vs 77%), medianą czasu podwojenia stężenia ADT (4,40 vs 3,70 mies.) i stężeniem PSA w osoczu (7,80 vs 10,80 ng/ml). Z populacji chorych z badania *SPARTAN* w trakcie dopasowania wykluczono 36 pacjentów, dla których brak było danych dotyczących ocenianych charakterystyk wyjściowych. Po dopasowaniu charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu prób były dobrze zbalansowane. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące charakterystyk wyjściowych pacjentów z obu badań oraz w badaniu *SPARTAN* po dopasowaniu.

Tabela 85. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań *SPARTAN* i *PROSPER* oraz w badaniu *SPARTAN* po dopasowaniu (*Chowdhury 2018*).

Element charakterystyki	<i>PROSPER</i> N = 1401	<i>SPARTAN</i> przed dopasowaniem N = 1207	<i>SPARTAN</i> po dopasowaniu N = 1171
Wiek, mediana [lata]	73,70	74,00	74,00
Chorzy w wieku < 75 lat [%]	0,54	0,52	0,54
Wyjściowe stężenie PSA, mediana [ng/ml]	10,80	7,80	10,8
Czas podwojenia stężenia, mediana [miesiące]	3,70	4,40	3,70
Czas podwojenia stężenia ADT < 6 miesięcy	0,77	0,70	0,77

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Element charakterystyki	PROSPER N = 1401	SPARTAN przed dopasowaniem N = 1207	SPARTAN po dopasowaniu N = 1171
[%]			
ECOG 1 [%]	0,19	0,23	0,19
Wynik w punktacji Gleasona 2-4	0,02	0,02	0,02
Wynik w punktacji Gleasona 5-7	0,54	0,55	0,54
Wynik w punktacji Gleasona 8-10	0,44	0,44	0,44
Przebiecie zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem raka gruczołu krokowego, %	0,54	0,57	0,54
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych, %	0,11	0,10	0,11

W kolejnym etapie porównywano definicje punktów końcowych we włączonych próbach oraz dopasowywano wyniki HR dla oceny MFS i OS oraz różnice średnich zmian (MD, średnie obliczano z dopasowaniem metodą najmniejszych kwadratów) dla oceny wg kwestionariusza FACT-P uzyskane dla porównania APD + ADT vs PBO + ADT w dopasowanej populacji pacjentów z badania SPARTAN. Jak zaznaczyli autorzy publikacji w próbach zastosowano odmienne definicje MFS, z tego względu w analizach posługiwano się definicją z próby PROSPER (czas od randomizacji do progresji radiologicznej lub zgonu z dowolnej przyczyny, w okresie od randomizacji do 112 dni po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku). Wyniki dla oceny punktów końcowych opartych na kwestionariuszu FACT-P pochodziły z 96 tygodnia obserwacji w badaniu SPARTAN i 97 tygodnia obserwacji w badaniu PROSPER. W poniższej tabeli zebrano oryginalne wyniki próby SPARTAN oraz wyniki uzyskane w ramach dopasowania MAIC.

Tabela 86. Wyniki badania SPARTAN przed i po dopasowaniu (Chowdhury 2018).

Parametr	SPARTAN przed dopasowaniem	SPARTAN po dopasowaniu
MFS HR (95% CI)	0,27 (0,22; 0,33)	0,26 (0,21; 0,33)
OS HR (95% CI)	0,70 (0,47; 1,04)	0,62 (0,41; 0,94)
FACT-P ¹ średnia zmiana (95% CI)	3,34 (-0,23; 6,91)	3,53 (-0,18; 7,24)
FACT-G średnia zmiana (95% CI)	2,52 (-0,22; 5,26)	2,87 (0,01; 5,73)
podskala raka gruczołu krokowego ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,81 (-0,46; 2,07)	0,90 (-0,42; 2,21)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	SPARTAN przed dopasowaniem	SPARTAN po dopasowaniu
podskala dobrostanu fizycznego ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,83 (-0,00; 1,66)	0,86 (0,00; 1,71)
podskala dobrostanu społecznego ¹ średnia zmiana (95% CI)	1,47 (0,36; 2,58)	1,53 (0,38; 2,69)
podskala dobrostanu funkcjonalnego ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,76 (-0,37; 1,89)	0,98 (-0,20; 2,15)
podskala dobrostanu emocjonalnego ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,50 (-0,31; 1,31)	0,44 (-0,40; 1,27)
podskala bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,87 (0,14; 1,60)	0,76 (0,00; 1,52)
FAPSI średnia zmiana (95% CI)	0,92 (-0,00; 1,85)	0,92 (-0,04; 1,89)
FACT-TOI średnia zmiana (95% CI)	1,87 (-0,72; 4,47)	2,00 (-0,69; 4,70)
1	wyniki dla oceny punktów końcowych opartych na kwestionariuszu FACT-P pochodzący z 96 tygodnia obserwacji w badaniu SPARTAN i 97 tygodnia obserwacji w badaniu PROSPER;	
FAPSI	FACT Advanced Prostate Symptom Index;	
FACT-TOI	suma wyników części kwestionariusza FACT-P oceniającej raka gruczołu krokowego oraz punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonowania (z ang. <i>Trial Outcome Index</i>).	

Wartości HR dla MFS przed i po dopasowaniu były do siebie zbliżone, odpowiednio HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,33) oraz HR = 0,26 (95% CI: 0,21; 0,33). W przypadku przeżycia całkowitego po dopasowaniu osiągnięto istotność statystyczną wyniku: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04) przed dopasowaniem vs HR = 0,62 (95% CI: 0,41; 0,94) po dopasowaniu. Również w przypadku średniej zmiany wyniku kwestionariusza FACT-P dopasowanie nieznacznie zwiększyło różnicę na korzyść apalutamidu, średnia zmiana przed dopasowaniem 3,34 (95% CI: -0,23; 6,91) vs po dopasowaniu 3,53 (95% CI: -0,18; 7,24).

Wyniki te były następnie wykorzystywane w porównaniu pośrednim (metaanaliza sieciowa, NMA) metodą Bayes'a, gdzie porównywano je przez wspólny komparator (PBO) z wynikami uzyskanymi dla enzalutamidu w badaniu PROSPER. Wyniki przeprowadzonego porównania prezentuje tabela poniżej.

Tabela 87. Wyniki analizy MAIC, APA vs ENZ (Chowdhury 2018).

Parametr	APA vs ENZ
MFS, HR (95% CI), Pr(HR<1)	0,91 (0,68; 1,22), 73,6%
OS, HR (95% CI), Pr(HR<1)	0,77 (0,46; 1,30), 83,5%
FACT-P ¹ , średni wynik (95% CrI), Pr(MD>0)	1,50 (-3,27; 6,27), 73,1%
FACT-G, średni wynik (95% CrI), Pr(MD >0)	1,62 (-2,03; 5,28), 80,7%
podskala raka gruczołu krokowego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,20 (-1,48; 1,88), 59,0%

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	APA vs ENZ
podskala dobrostanu fizycznego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	1,12 (-0,01; 2,25), 97,3%
podskala dobrostanu społecznego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,60 (-0,87; 2,07), 78,7%
podskala dobrostanu funkcjonalnego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,85 (-0,64; 2,34), 86,7%
podskala dobrostanu emocjonalnego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,10 (-0,96; 1,15), 57,0%
podskala bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,63 (-0,33; 1,59), 90,1%
FAPSI, średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,48 (-0,77; 1,75), 77,3%
FACT-TOI, średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	1,25 (-2,22; 4,72), 75,9%

1 wyniki dla oceny punktów końcowych opartych na kwestionariuszu FACT-P pochodzący z 96 tygodnia obserwacji w badaniu SPARTAN i 97 tygodnia obserwacji w badaniu PROSPER;
 CI przedział ufności (z ang. *confidence interval*);
 CrI przedział wiarygodności (z ang. *credible interval*);
 FAPSI *FACT Advanced Prostate Symptom Index*;
 FACT-TOI suma wyników części kwestionariusza FACT-P oceniającej raka gruczołu krokowego oraz punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonowania (z ang. *Trial Outcome Index*);
 Pr prawdopodobieństwo że apalutamid będzie lepszy niż enzalutamid (HR < 1 lub różnica średnich > 0)

Wyniki analizy MAIC wskazują, na liczbowo większą korzyść kliniczną w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) podczas terapii apalutamidem vs enzalutamidem: HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22), jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że apalutamid jest lepszy niż enzalutamid wynosiło 73,6%.

Podobnie, dla oceny przeżycia całkowitego wykazano liczbowo korzystny efekt terapii apalutamidem nad enzalutamidem: HR = 0,77 (95% CI: 0,46; 1,30), który nie osiągnął jednak znamienności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że apalutamid jest lepszy niż enzalutamid wynosiło 83,5%.

Również w ocenie jakości życia stwierdzano liczbowo korzystny efekt terapii apalutamidem nad enzalutamidem, ale nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic, zarówno na podstawie wyniku kwestionariusza FACT-P: HR = 1,50 (-3,27; 6,27), jaki FACT-G: HR = 1,62 (-2,03; 5,28). Prawdopodobieństwo, że stosowanie apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu wiąże się z uzyskaniem lepszej jakości życia wyniosło odpowiednio 73,1% i 80,7% dla kwestionariuszy FACT-P i FACT-G. Jak podali autorzy, różnice były najbardziej widoczne dla podskal dobrostanu fizycznego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dla podskali bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego, z prawdopodobieństwem że apalutamid jest lepszą terapią w tym zakresie podczas leczenia apalutamidem vs enzalutamidem odpowiednio 97,3%, 86,7% oraz 90,1%.

Powyższe wyniki analizy MAIC wskazują, że chorzy na nmCPRC leczeni apalutamidem zamiast enzalutamidem osiągają liczbowo lepsze wyniki kliniczne w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przy trendzie w poprawie jakości życia.

Zalety analizy MAIC przedstawione przez autorów publikacji:

- analiza została oparta na danych z poziomu pacjenta z próby *SPARTAN*, co pozwoliło na dopasowanie charakterystyk chorych, a zastosowanie w porównaniu pośrednim metod bayes'owskich pozwoliło na bardziej wiarygodne wnioski z tego porównania.

Ograniczenia analizy MAIC przedstawione przez autorów publikacji:

- wyniki analizy są ograniczone czasowo tj. prezentują jedynie wyniki uzyskane na podstawie dowodów naukowych dostępnych w momencie jej tworzenia.

Pomimo zmniejszenia ryzyka wystąpienia czynników zakłócających (*bias*) poprzez zastosowanie dopasowania wciąż istnieje ryzyko tego typu błędów wynikające z nieuwzględnionych/nieocenianych charakterystyk pacjentów.

14.2 Dodatkowe wyniki dla analizy jakości życia w badaniu SPARTAN

Tabela 88. Ocena jakości życia w cyklu 21. i 25., badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 179 dla cyklu 29., N = 373 dla cyklu 21. i N = 274 dla cyklu 25)	PBO + ADT (N = 44 dla cyklu 29., N = 99 dla cyklu 21. i N = 62 dla cyklu 25.)	MD (95% CI)*
	średnia zmiana (SD*)		
Cykl 29.			
Kwestionariusz FACT¹			
FACT-P ogółem	-0,99 (13,11)	-3,29 (13,07)	2,30 (-2,01; 6,61) p = 0,2959
FACT-G ogółem	-0,95 (10,03)	-2,85 (10,08)	1,90 (-1,42; 5,22) p = 0,2622
podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (3,08)	-1,45 (3,05)	0,50 (-0,51; 1,51) p = 0,3309
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (4,01)	-0,84 (4,05)	0,70 (-0,63; 2,03) p = 0,3034
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (2,94)	0,17 (2,98) ²	0,65 (-0,34; 1,64) p = 0,1979
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (4,15)	-1,35 (4,18)	0,79 (-0,59; 2,17) p = 0,2607
podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (4,55)	-0,63 (4,64)	0,71 (-0,81; 2,23) p = 0,3613
podskala związana z bólem	0,04 (2,68)	-0,77 (2,65)	0,81 (-0,07; 1,69) p = 0,0699
EQ-5D-3L			
VAS	1,44 (11,51) ³	0,26 (11,48) ³	1,18 (-2,65; 5,01) p = 0,5461
HUI	-0,01 (0,10) ⁴	-0,06 (0,12) ⁴	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0232
Cykl 21.			
Kwestionariusz FACT¹			
FACT-P ogółem	-1,40 (13,71)	-4,83 (13,03)	3,43 (0,51; 6,35) p = 0,0213
FACT-G ogółem	-1,03 (10,62)	-4,16 (10,05)	3,13 (0,88; 5,38) p = 0,0065
podskala dobrostanu fizycznego	-1,12 (3,09) ⁵	-1,51 (2,98)	0,39 (-0,28; 1,06) p = 0,2509
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,07 (4,24) ⁵	-0,92 (4,08)	0,99 (0,08; 1,90) p = 0,0334

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 179 dla cyklu 29., N = 373 dla cyklu 21. i N = 274 dla cyklu 25)	PBO + ADT (N = 44 dla cyklu 29., N = 99 dla cyklu 21. i N = 62 dla cyklu 25.)	MD (95% CI)*
	średnia zmiana (SD*)		
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,65 (3,09)	-0,26 (2,95) ⁶	0,91 (0,24; 1,58) p = 0,0074
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,53 (4,25)	-1,42 (4,04) ⁶	0,89 (-0,02; 1,80) p = 0,0559
podskala raka gruczołu krokowego	-0,24 (4,81) ⁷	-0,76 (4,51) ⁸	0,52 (-0,51; 1,55) p = 0,3209
podskala związana z bólem	-0,24 (2,70)	-0,45 (2,69)	0,21 (-0,39; 0,81) p = 0,4902
EQ-5D-3L			
VAS	0,49 (12,40) ⁹	-2,58 (11,24) ⁹	3,07 (0,52; 5,62) p = 0,0185
HUI	-0,017 (0,15) ¹⁰	-0,036 (0,15) ¹⁰	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3057
Cykl 25.			
Kwestionariusz FACT¹			
FACT-P ogółem	-1,30 (13,41)	-4,64 (12,83)	3,34 (-0,23; 6,91) p = 0,0664
FACT-G ogółem	-0,97 (10,26)	-3,49 (9,84)	2,52 (-0,21; 5,25) p = 0,0708
podskala dobrostanu fizycznego	-1,07 (3,14) ¹¹	-1,90 (2,99)	0,83 (0,00; 1,66) p = 0,0506
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,17 (4,13) ¹¹	-1,30 (4,02)	1,47 (0,36; 2,58) p = 0,0097
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,77 (2,97) ¹¹	0,27 (2,87) ¹²	0,50 (-0,31; 1,31) p = 0,2247
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,51 (4,13) ¹¹	-1,27 (4,03) ¹²	0,76 (-0,37; 1,89) p = 0,1879
podskala raka gruczołu krokowego	-0,31 (4,63) ¹¹	-1,11 (4,53) ¹³	0,80 (-0,46; 2,06) p = 0,2143
podskala związana z bólem	-0,22 (2,65)	-1,09 (2,60)	0,87 (0,15; 1,59) p = 0,0177
EQ-5D-3L			
VAS	0,97 (12,05) ¹⁴	-2,38 (11,59) ¹⁴	3,35 (0,12; 6,58) p = 0,0418
HUI	-0,02 (0,14) ¹⁵	-0,06 (0,14) ¹⁵	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0630

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- 1 przedstawiono wyniki dla analizy głównej, w której FACT-P był oceniany, jeśli na co najmniej 1 pytanie tego kwestionariusza chory udzielił odpowiedzi; autorzy publikacji podali, że analizy wrażliwości (z uwzględnieniem przynajmniej 80% odsetka udzielonych odpowiedzi dla łącznego wyniku FACT-P i FACT-G oraz 50% dla wyników poszczególnych domen skali FACT-P) dały podobne wyniki;
- 2 dla N = 43;
- 3 odpowiednio N = 175 w grupie APA + ADT i N = 43 w grupie PBO + ADT;
- 4 odpowiednio N = 162 w grupie APA + ADT i N = 34 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;
- 5 dla N = 372;
- 6 dla N = 97;
- 7 dla N = 370;
- 8 dla N = 96;
- 9 odpowiednio N = 364 w grupie APA + ADT i N = 99 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;
- 10 odpowiednio N = 339 w grupie APA + ADT i N = 81 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;
- 11 dla N = 273;
- 12 dla N = 60;
- 13 dla N = 61;
- 14 odpowiednio N = 268 w grupie APA + ADT i N = 62 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu;
- 15 odpowiednio N = 249 w grupie APA + ADT i N = 51 w grupie PBO + ADT; dane o zmianach i SE odczytano z wykresu.

14.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 89. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami				

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<i>(other bias)</i>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

14.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 91. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.3.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),

- o odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- o uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wy tłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre

z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 92. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <u>Komentarz:</u> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%†
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			nie-RCT

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynika- jącego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informa- cje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowa- nia każdego z badań lub podano informa- cję o braku takich danych w poszczegól- nych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do hete- roogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do hete- roogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynni- ków zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowa- dzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możli- wego wpływu RoB na końcowe oszacowa- nie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>analysis or other evidence synthesis?</i>		(RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.3.5 Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (Cella 1993). Narzędzie to należy on do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (Cella 1993), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych (Webster 2003). W skład FACT-P wchodzi podskala oceniająca ogólną jakość życia zawierająca 27 pytań (z narzędzia FACT-G): stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym oraz podskala specyficzna dla raka gruczołu krokowego zawierająca 12 dodatkowych pytań (Basch 2013, Moul 2012). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta (Moul 2012).

14.3.6 Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D (z ang. *The European Quality of Life–5 Dimensions*) jest wystandaryzowanym instrumentem stworzonym przez EuroQoL Group służącym do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), która może być zastosowana w szerokim spektrum różnych jednostek chorobowych. Kwestionariusz EQ-5D składa się z systemu opisowego zawierającego 5 domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie) oraz ze skali wizualnej (EQ VAS) pozwalającego na odniesie samopoczucia do osi ponumerowanej od 0 do 100 (gdzie 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić). Wyniki poszczególnych domen mogą zostać zsumowane w celu uzyskania pojedynczej wartości opisującej HRQoL.

Obecnie w użyciu są 3 warianty kwestionariusza EQ-5D:

- EQ-3D-3L: wyróżnia się 3 stopnie (z ang. *3 levels*) nasilenia dolegliwości dla każdej z pięciu domen kwestionariusza
- EQ-3D-5L: wyróżnia się 5 stopni (z ang. *5 levels*) nasilenia dolegliwości dla każdej z pięciu domen kwestionariusza
- EQ-3D-Y: wariant kwestionariusza stosowany u dzieci

14.3.7 QLQ-PR25

Kwestionariusz Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25) jest zwalidowanym (również w populacji polskiej) narzędziem służącym do oceny jakości życia u chorych na raka stercza składający się z 25 pytań. Pozwala on ocenić pacjentowi w skali od 1 (brak dolegliwości) do 4 (duże dolegliwości) występowania dolegliwości związanych z rakiem stercza w ciągu ostatniego tygodnia oraz ostatnich 4 tygodni. Pierwsze 9 pytań dotyczy głównie zaburzeń związanych z oddawaniem moczu, kolejne 4 pytania dotyczą zaburzeń związanych z oddawaniem stolca. Następnie pacjent odpowiada na pytania dotyczące występowania uderzeń gorąca, obrzęku lub tkliwości sutków i obrzęków kostek. Powyższe pytania odnoszą się do okresu ostatniego tygodnia. Kolejne 5 pytań dotyczą zmiany masy ciała oraz dysfunkcji seksualnych w ciągu ostatnich 4 tygodni. Na ostatnie 4 pytania odpowiadają tylko pacjenci, którzy pozostawali aktywni seksualnie w ciągu ostatnich 4 tyg.

14.3.8 ECOG

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) jest skalą pozwalającą na określenie stanu ogólnego i stopnia sprawności chorych z chorobą nowotworową. Skala jest stosowana również w psychiatrii i geriatric. Umożliwia ona przyporządkowanie stanu sprawności pacjenta do jednej z sześciu kategorii.

Tabela 93. Skala ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
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

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Stopień sprawności	Definicja
5	zgon

14.3.9 Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)

Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*, BPI-SF) jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części, łącznie zawierające 9 pytań (Cleeland 1994, Basch 2013). W pierwszej części 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 i leków 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 (Daut 1983, Leppert 2010, NPC 2013). 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 NP., 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 jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ (Daut 1983, Leppert 2010, NPC 2013). Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich (Leppert 2010).

14.3.10 Kryteria progresji PSA wg Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2)

Kryteria progresji PSA wg Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2) z 2007 roku stanowią zaktualizowaną wersję kryteriów PCWG-1 z 1999 roku. Stanowią składową szerszych kryteriów definiujących progresję choroby w zakresie różnych aspektów takich jak ocena PSA, ocena zmiany docelowej (z ang. *target lesion*), ocena zmiany pierwotnej, ocena zmian w kościach, ocena zmian w innych lokalizacjach.

Progresję PSA wg PCWG-2 można stwierdzić jeśli są spełnione wszystkie poniższe kryteria (*Scher 2008*):

W przypadku pierwotnego spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej:

- wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ od wartości nadir i o ≥ 2 ng/ml od wartości nadir oraz wzrost zostanie potwierdzony w drugim pomiarze stężenia PSA w odstępie ≥ 3 tyg.

W przypadku braku pierwotnego spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej:

- wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ i o ≥ 2 ng/ml po 12 tyg.

14.3.11 Skala Gleasona

Skala Gleasona opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). 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 (*Gleason 1966, Bailar 1996, Eble 2004*). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. $2+5 = 7$), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (*Eble 2004*). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednolicony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP) w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (*Humphrey 2016*).

Tabela 94. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (*Humphrey 2016, EAU 2018*).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
3 + 4 (7)	2
4 + 3 (7)	3
4 + 4 (8), 3 + 5 (8), 5 + 3 (8)	4
9-10	5

14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

<i>Crawford 2018</i>	<i>Loriot 2018</i>	<i>Wallis 2018</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Włączono wyłącznie badania RCT, badania obserwacyjne, badania retrospektywne. Nie przedstawiono uzasadnienia.	Włączono badania RCT. Nie przedstawiono uzasadnienia.	Włączono badania RCT. Nie przedstawiono uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> . Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji. Nie zastosowano ograniczeń językowych i czasowych.	Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed Medline</i> . Dodatkowo przeglądano referencje odnalezionych publikacji oraz abstrakty doniesień konferencyjnych. Ograniczenia językowe: wyłącznie publikacje w języku angielskim.	Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i> (data wyszukiwania: 9 lutego 2018 r.). Dodatkowo przeglądano doniesienia z konferencji istotnych towarzystw naukowych. Ograniczenia językowe: nie podano czy zastosowano takie ograniczenie.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Selekcji badań na podstawie tytułów i abstraktów dokonywało dwóch badaczy. Różnice w ocenie pełnych tekstów oceniano za pomocą konsensusu czterech autorów.	Nie podano takich informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
	Dotyczy oceny badania <i>SPARTAN</i> .	
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		

<i>Crawford 2018</i>	<i>Loriot 2018</i>	<i>Wallis 2018</i>
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
nd.	nd.	nd.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
bd.	bd.	bd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy nie przedstawili informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania.	Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów i wykazali brak finansowania opracowania.
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Hussain 2018 (PROSPER)** Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelski K, Phung D, Krivoschik A, Sternberg CN. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med* 2018; 378(26):2465-2474
- Saad 2018 (SPARTAN)** Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X
- Smith 2016** Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, Alumkal JJ, Higano CS, Chow Maneval E, Bandekar R, de Boer CJ, Yu MK, Rathkopf DE. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol* 2016; 70(6):963-970
- Smith 2018 (SPARTAN)** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18
- Tombal 2019 (PROSPER)** Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg C N, Morlock R, Ramaswamy K, Ivanescu C, Attard G. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(4):556-569.

Doniesienia konferencyjne – badanie SPARTAN

- Feng 2019** Feng FY, Thomas S, Gormley M, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Cheng S, Ricci DS, Rooney B, Mainwaring PN, Olmos D, Saad F, Chowdhury B, Hadaschik B, Fishbane N, Davicioni E, Liu Y, Small EJ, Smith MR. Identifying Molecular Determinants of Response to Apalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the SPARTAN Study. 2019 Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA.
- Graff 2019** Graff J et. al. Metastasis-free survival (mfs) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) patients (pts) with prostate-specific antigen (psa) decline to < 0.2 ng/ml following apalutamide (apa) treatment: post hoc results from the phase 3 SPARTAN study. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Hadaschik 2019** Hadaschik BA et. al. Efficacy and safety of apalutamide (apa) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) patients (pts) with or without prior radical prostatectomy (rp) and/or external radiotherapy (xrt): post hoc analysis of SPARTAN. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Saad 2019** Saad F et. al. Response to apalutamide (apa) among patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) from SPARTAN by decipher genomic classifier (gc) score. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Small 2018** Small JE, Lee JY, Lopez-Gitlitz A, Saad F, Rooney B, Hadaschik BA, Uemura H, Shu Y, Yu M, Smith MR. Prostate-specific antigen (PSA) outcomes in patients (PTS) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA): results from phase 3 SPARTAN study. *The Journal of Urology*, Vol. 199, NO 4S, Supplement, Friday, May 18, 2018, PD10-11.
- Small 2019** Small JE, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Espina BM, Shu Y, Rockoff WR, Rooney B, Londhe A, Cheng S, Smith MR. Updated Analysis of Progression-Free Survival With First Subsequent Therapy and Safety in the SPARTAN Study of Apalutamide in Patients With High-Risk Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2019 Genitourinary Cancers

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA.

Smith 2018a

Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, Oudard S, Feng FY, Gormley M, Ricci DS, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Small EJ. Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study. Proceedings AACR Annual Meeting 2018, April 14-18, 2018, Chicago, IL.

Doniesienia konferencyjne – badanie PROSPER

Saad 2018b

Saad F, Penson D, Attard A, Hussain M, Sternberg C, Naidoo S, Modelska K, Demirhan E, Ramaswamy K, Skaltsa K, Tombal B. MP52-19 Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER study results. The Journal of Urology Volume 199, Issue 4, Supplement, April 2018, Page e703

Shore 2018

Shore N, Saad F, Hussain M, Fizazi K, Rathenborg P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. PD10-09 The PROSPER trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. The Journal of Urology Volume 199, Issue 4, Supplement, April 2018, Page e231

Sternberg 2018

Sternberg C. N. 1, Fizazi K. 2, Saad F. 3, Rathenborg P. 4, Shore N. 5, Demirhan E. 6, Modelska K. 7, Phung D. 8, Krivoshik A. 9, Hussain M. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): Results from PROSPER. Eur Urol Suppl 2018; 17(2);e868

Tombal 2018

Tombal B, Hussain M, Penson D, Attard G, Sternberg CN, Phung D, Naidoo S, Modelska K, Demirhan E, Ramaswamy K, Ivanescu C, Saad F. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Baseline data from the PROSPER trial. Eur Urol Suppl 2018; 17(2):e870-e871.

Stockler 2018

Stockler MR, Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-pacific journal of clinical oncology 2018; 14:53-54.

Attard 2018

Attard G, Saad F, Tombal BF, Hussain M, Sternberg CN, Phung D, Naidoo S, Modelska K, Reisman A, Ivanescu C, Penson DF. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 36, NO 15_suppl (May 20 2018) 5010-5010.

Doniesienia konferencyjne – porównanie pośrednie Chowdhury 2018

Chowdhury 2018

Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Ladouceur M, Behl AS, Liu J, Dearden L, Sermon J, Van Sanden S, Diels J. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Value in Health 2018; 21: S1-S481 (PCN37). [abstrakt + plakat doniesienia konferencyjnego]

14.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Belderbos BPSI, de Wit R, Chien C, Mitselos A, Hellemans P, Jiao J, Yu MK, Attard G, Bulat I, Edenfield WJ, Saad F. An open-label, multicenter, phase Ib study investigating the effect of apalutamide on ventricular repolarization in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82(3):457-468
- Jayasimha S. Apalutamide: A novel therapy for non metastatic castration-resistant carcinoma prostate. *Indian J Urol* 2018; 34(4):305-306
- Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, Dunshee C, Wang F, Wu K, Krivoshik A, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: the STRIVE Trial. *Journal of clinical oncology* 2016; 34(18):2098-2106
- Rathkopf DE, Smith MR, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, Higano CS, Alumkal JJ, Hauke R, Tutrone RF, Saleh M, Chow Maneval E, Thomas S, Ricci DS, Yu MK, de Boer CJ, Trinh A, Kheoh T, Bandekar R, Scher HI, Antonarakis ES. Androgen receptor mutations in patients with castration-resistant prostate cancer treated with apalutamide. *Ann Oncol* 2017; 28(9):2264-2271
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające wpływ apalutamidu na repolaryzację komórek poprzez zastosowanie dopasowanej czasowo farmakokinetyki i elektrokardiografii (EKG) u 45 mężczyzn chorych na mCRPC, spośród których prawie wszyscy (97,8%) chorowali na mCRPC, a tylko jeden chory miał nmCRPC o wysokim ryzyku przerzutów
- Opracowanie wtórne - notatka dotycząca badania SPARTAN
- Nieodpowiedni komparator - badanie porównywało enzalutamid z bicalutamidem, nie uwzględniany w ramach niniejszego opracowania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza mutacji receptora androgenowego u mężczyzn chorych na nmCRPC (z badania Smith 2016, ARN-509-001, NCT01171898) oraz mężczyzn chorych na mCRPC (z badania Rathkopf 2017, doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2509)

14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Crawford 2018** Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, Moul JW, Higano CS, Shore N, Denis L, Iversen P, Eisenberger MA, Labrie F. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *J Urol* 2018; 200(5):956-966
- Loriot 2018** Loriot Y, Supiot S, Beauval JB, Schlurmann F, Pasticier G, Sargos P, Barthelemy P, Pignot G, Maillet D, Vincendeau S, Gross E, Ploussard G, Timsit MO, Borchiellini D. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 70:223-231
- Wallis 2018** Wallis C J D, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, Klaassen Z. Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide. *Eur Urol Oncol* 2018; 1(3):238-241

14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alkhudair NA. Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Saudi Pharm J</i> 2018 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Alpajaro SIR, Harris JAK, Evans CP. Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2018 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Bhindi B, Karnes RJ. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <i>Eur Urol</i> 2018; 74(4):534-535 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Borno HT, Small EJ. Apalutamide and its use in the treatment of prostate cancer. <i>Future Oncol</i> 2018 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Chandler R, De Bono J. Second-generation antiandrogens in nonmetastatic CRPC. <i>Nat Rev Urol</i> 2018; 15(6):342-344 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Chong JT, Oh WK, Liaw BC. Profile of apalutamide in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: evidence to date. <i>Onco Targets Ther</i> 2018; 11:2141-2147 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Dellis AE, Papatsoris AG. Apalutamide: the established and emerging roles in the treatment of advanced prostate cancer. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2018; 27(6):553-559 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Kesch C, Black PC. Filling a True Unmet Need: A New Therapy for Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer Commentary on: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. <i>Urology</i> 2018; 116:1-2 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Koshkin VS, Small EJ. Apalutamide in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: evidence from clinical trials. <i>Ther Adv Urol</i> 2018; 10(12):445-454 | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Nevedomskaya E, Baumgart SJ, Haendler B. Recent Advances in Prostate Cancer Treatment and Drug Discovery. <i>Int J Mol Sci</i> 2018; 19(5) | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |
| Nieto-Gomez P, Ubago-Perez R, Cabeza-Barrera J. Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Indirect comparison. <i>Actas Urol Esp</i> 2019 | Nieprawidłowy język publikacji – publikację udało się pobrać jedynie w wersji w języku hiszpańskim |
| Rathkopf DE, Scher HI. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2018; | Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach); |

18(9):823-836

Shah H, Vaishampayan U. Therapy of Advanced Prostate Cancer: Targeting the Androgen Receptor Axis in Earlier Lines of Treatment. *Target Oncol* 2018; 13(6):679-689

kwerendach);

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach);

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 26 czerwca 2019 roku.

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	apalutamide[all]	86
2	enzalutamide[all]	1538
3	randomized controlled trial[pt]	485077
4	random allocation[mh]	99467
5	random*[tiab]	1058148
6	controlled[tiab]	719661
7	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)	1638005
8	(#2 AND #7)	171
9	(#1 OR #8)	250

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim	389
2	enzalutamide AND [embase]/lim	5069
3	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	439099
4	randomization:de AND [embase]/lim	52960
5	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1189154
6	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	767289
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1672059
8	#2 AND #7	629
9	#1 OR #8	987

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	apalutamide	53
2	enzalutamide	487
3	#1 OR #2	532

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 98. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SPARTAN.

Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	332 ośrodki w 26 państwach Ameryki Północnej, Europy i regionu Azji i Pacyfiku (w tym 9 w Polsce) Sponsor Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals
Okres obserwacji	Data odcięcia: <ul style="list-style-type: none"> analiza główna 19 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesiące); dotychczasowe wyniki dla daty odcięcia danych 17 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji 32 miesiące; doniesienie konferencyjne <i>Small 2019</i>) Rekrutacja do badania: 14 października 2013 r. – 15 grudnia 2016 r.
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że do próby należy włączyć 1200 pacjentów (372 zdarzenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia HR na poziomie 0,7 dla przerzutu lub zgonu w grupie APA + ADT vs PBO + ADT z poziomem istotności 0,05 w teście dwustronnym.
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. <u>Jakość życia</u> – oceniane w grupie wszystkich osób, dla których dostępny był pomiar wyjściowy i przynajmniej jeden kolejny pomiar w ramach kwestionariuszy FACT-P lub EQ-5D-3L. <u>Bezpieczeństwo</u> – oceniane w grupie wszystkich osób, które otrzymały ≥ 1 dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycia bez przerzutów (MFS, z ang. <i>metastasis-free survival</i>), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (przerzut odległy; ocena przez niezależną, zaślepioną komisję centralną) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia przerzutu (z ang. <i>time to metastasis</i>), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (przerzut odległy obejmujący kości lub tkanki miękkie; ocena przez niezależną, zaślepioną komisję centralną) czas do progresji choroby (PFS), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (przerzut miejscowy lub odległy; ocena przez niezależną, zaślepioną komisję centralną) czas do progresji objawów (z ang. <i>time to symptomatic progression</i>), zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia zdarzeń kostnych (<i>skeletal-related event</i>), progresji nasilenia objawów związanych z rakiem prostaty wymagających rozpoczęcia nowego leczenia systemowego choroby nowotworowej lub czas do wystąpienia klinicznie istotnych objawów związanych z progresją miejscową lub odległą wymagającą zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii) przeżycie całkowite (OS) czas do wdrożenia chemioterapii cytostatykami <p>Eksplozacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji PSA, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji PSA, zgodnie z kryteriami PCWG2 odpowiedź PSA, zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia PSA w stosunku do wartości początkowej o $\geq 50\%$, zgodnie z kryteriami PCWG2 wtórne przeżycie bez progresji choroby (PFS2, <i>second-progression-free survival</i>), zdefiniowane

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

jako czas od randomizacji do drugiej udokumentowanej w ocenie badaczy progresji choroby (radiologicznej, objawowej, PSA lub dowolnej kombinacji powyższych) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie trwania leczenia kolejnej linii.

- punkty końcowe typu PROs (*patient-reported outcomes*) – ocena jakości życia wg kwestionariusza FACT-P i EQ-5D-5L

Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Pacjenci byli poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grup APA + ADT i PBO + ADT.

Leki podawane do czasu wystąpienia progresji choroby określonej protokołem badania, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Interwencja: apalutamid (APA) 240 mg/d p.o.

Komparator: PBO o wyglądzie identycznym do badanego leku, podawane tak jak APA

Leczenie towarzyszące: w trakcie trwania badania kontynuowana deprywacja androgenowa (ADT)

Każdy cykl leczenia trwał 28 dni.

Dozwolone:

Dozwolone stosowanie interwencji związanych z leczeniem objawów miejscowych lub regionalnych.

W przypadku wykrycia pierwszego przerzutu odległego chorym podawano octan abirateronu + prednizon dostarczany przez sponsora badania. Po przerwaniu leczenia przypisanego w badaniu podawanie octanu abirateronu + prednizonu lub innego leczenia przerzutowego CRPC leżało w gestii lekarza prowadzącego.

Niedozwolone: bd.

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego)
- Oporność na kastrację (wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., z ostatnią wartością stężenia PSA $> 2 \mu\text{g/l}$ podczas ciągłej ADT)
- U pacjentów z chirurgiczną lub farmakologiczną kastracją stężenie testosteronu musiało wynosić $< 50 \text{ ng/dl}$
- Brak przerzutów odległych oraz przerzutów w węzłach chłonnych (regionalnych i odległych)
- Wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów, zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA w ciągu ≤ 10 mies. podczas przewlekłej terapii deprywacji androgenów (wartość podwojenia stężenia PSA obliczano przy użyciu co ≥ 3 wartości stężeń PSA podczas ciągłej ADT)
- W przypadku pacjentów z farmakologiczną kastracją, przewlekłe dawkowanie GnRH musiało zostać rozpoczęte ≥ 4 tyg. przed randomizacją i musiało być kontynuowane przez cały czas trwania badania, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu
- Chorzy, którzy otrzymywali preparaty zapobiegający rozwojowi zdarzeń kostnych, wskazane do leczenia osteoporozy (w dawce i schemacie odpowiednim dla takiej terapii, np. denosumab czy kwas zoledronowy) musieli otrzymywać stabilne dawkowanie przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją
- Pacjenci, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bikalutamid i nilutamid) musieli przejść ≥ 4 tyg. okres wymywania (*washout*) przed randomizacją, po którym wymagano wystąpienia postępującej progresji choroby (wzrost stężenia PSA)
- ≥ 4 tyg. przed randomizacją od wcześniejszego stosowania inhibitorów 5- α -reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogenów (niezależnie od stosowanej dawki) i jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej, w tym adjuwantowej i neoadjuwantowej chemioterapii
- ≥ 4 tyg. od poważnej operacji lub radioterapii do momentu randomizacji
- Mężczyźni
- Wiek ≥ 18 lat

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

Kryteria wykluczenia

- ECOG 0 lub 1
- Ustąpienie wszystkich ostrych toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych przed randomizacją (całkowite lub do 1 stopnia nasilenia)
- Prawidłowa funkcja narządów, zdefiniowana jako:
 - AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN
 - Kreatynina w osoczu $\leq 2 \times$ GGN
 - Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$
 - Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl
- Obecność przerzutów odległych na podstawie badań obrazowych lub innych źródeł informacji (potwierdzonych przez zaślepioną niezależną komisję centralną, BICR, z ang. *blinded independent central review*), w tym zajęcie OUN i kręgosłupa lub opon mózgowo-rdzeniowych lub takie przerzuty w wywiadzie (wyjątek stanowiły miednicze węzły chłonne o rozmiarze < 2 cm w osi krótkiej [N1], zlokalizowane poniżej rozwidlenia aorty⁴)
- Objawowa, lokalno-regionalna choroba wymagająca zastosowania interwencji medycznej (np. umiarkowana lub ciężka niedrożność dróg moczowych lub wodonercze, spowodowane guzem pierwotnym)
- Terapia antyandrogenami drugiej generacji (np. enzalutamid)
- Leczenie środkami radiofarmaceutycznymi (np. Stront-89), inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu, ketokanazolem), immunoterapia (np. sipuleucel-T) lub inny preparat będący w fazie badań, stosowany w ramach nmCRPC
- Chemioterapia w ramach leczenia raka gruczołu krokowego, z wyjątkiem adjuwantowej i neo-adjuwantowej
- Jedna z poniższych terapii na ≤ 4 tyg. przed randomizacją:
 - Leki obniżające próg drgawkowy
 - Produkty ziołowe lub nieziołowe mogące zmniejszać stężenie PSA
 - Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (doustne/dożylne/domięśniowe) – dopuszczone było krótkotrwałe (≤ 4 tyg.) w przypadku klinicznego wskazania, ale powinno być zakończone tak szybko, jak to możliwe
 - Inne leczenie eksperymentalne (lub udział w innym badaniu klinicznym)
 - Preparaty zapobiegające zdarzeniom związanym ze szkieletem u chorych z guzami litymi
- Podawanie czynników wzrostu i transfuzja krwi nie była dopuszczona w ciągu 4 tyg. od momentu przeprowadzenia badań laboratoryjnych w ramach kwalifikacji chorych do włączenia
- Napady padaczki lub stany mogące je poprzedzać w wywiadzie (np. udar w ciągu roku przed randomizacją czy malformacja mózgu)
- Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu *in situ* w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją
- Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa – w ciągu 6 mies. przed randomizacją
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

- Aktywne zakażenia, takie jak HIV
- Inny stan pacjenta, który w ocenie badacza mógłby wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana PSA w momencie włączenia (zakres) [ng/ml]	Czas podwojenia PSA			ECOG	
			mediana (zakres) [mies.]	≤6 mies., n (%)	>6 mies., n (%)	0	1
APA + ADT, N=806	74 (48-94)	7,78 (bd.)	4,40 (bd.)	576 (71,5%)	230 (28,5%)	623 (77,3%)	183 (22,7%)
PBO + ADT, N=401	74 (52-97)	7,96 (bd.)	4,50 (bd.)	284 (70,8%)	117 (29,2%)	311 (77,8%)	89 (22,3%)
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych (ang. <i>bone-sparing agent</i>), n (%)			
	prostatektomia lub radioterapia	agoniści GhRH	ADT I generacji ¹				
APA + ADT, N=806	617 (76,6%)	780 (96,8%)	592 (73,4%)	82 (10,2%)			
PBO + ADT, N=401	307 (76,6%)	387 (96,5%)	290 (72,3%)	39 (9,7%)			
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.						

1 - flutamid, bikalutamid, nilutamid

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu (%)
APA + ADT		806	806 (100%)	803 (99,6%*) ¹	1 (<1%*) ²
PBO + ADT	2132	401	401 (100%)	398 (99,6%*) ¹	1 (<1%*) ²
Ogółem		1207	1207 (100%)	1201 (99,5%)	2 (<1%*)

1 – 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia;

2 – pacjenci utraceni z obserwacji.

Wyniki

Analiza skuteczności

- **Przeżycie wolne od przerzutów – MFS** (z ang. *Metastasis Free Survival*), populacja ogólna:
 - o wynik ze stratyfikacją¹, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,28 (95% CI: 0,23; 0,35), p < 0,001
 - o wynik bez stratyfikacji, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,30 (95% CI: 0,24; 0,36)
- **MFS, analiza w podgrupach¹:**
 - o chorzy <65 lat, mediana [mies.]: NO vs 7,3, HR = 0,14 (95% CI: 0,08; 0,27)
 - o chorzy 65 - <75 lat, mediana [mies.]: NO vs 14,6, HR = 0,25 (95% CI: 0,18; 0,34)
 - o chorzy ≥75 lat, mediana [mies.]: 40,5 vs 18,5, HR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,56)
 - o rasa biała, mediana [mies.]: 40,5 vs 14,6, HR = 0,26 (95% CI: 0,21; 0,34)
 - o rasa czarna, mediana [mies.]: 25,8 vs 36,8, HR = 0,63 (95% CI: 0,23; 1,72)
 - o rasa azjatycka, mediana [mies.]: NO vs 18,5, HR = 0,33 (95% CI: 0,16; 0,67)
 - o rasa inna, mediana [mies.]: 30,0 vs 18,4, HR = 0,40 (95% CI: 0,24; 0,65)
 - o region Ameryka Północna, mediana [mies.]: 40,5 vs 15,7, HR = 0,30 (95% CI: 0,21; 0,42)
 - o region Europa, mediana [mies.]: NO vs 14,8, HR = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,39)
 - o region azjatycko-pacyficzny, mediana [mies.]: NO vs 18,5, HR = 0,30 (95% CI: 0,17; 0,54)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

- o 1 wcześniejsza terapia hormonalna, mediana [mies.]: NO vs 16,6, HR = 0,34 (95% CI: 0,21; 0,53)
- o ≥ 2 wcześniejsze terapie hormonalne, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,2, HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,36)
- o stopień sprawności ECOG w momencie włączenia 0, mediana [mies.]: 40,5 vs 15,7, HR = 0,27 (95% CI: 0,21; 0,34)
- o stopień sprawności ECOG w momencie włączenia 1, mediana [mies.]: 27,8 vs 18,4, HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60)
- o wyjściowe stężenie PSA \leq mediany, mediana [mies.]: NO vs 18,4, HR = 0,28 (95% CI: 0,20; 0,39)
- o wyjściowe stężenie PSA $>$ mediany, mediana [mies.]: 30,0 vs 14,5, HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,38)
- o mediana czasu podwojenia PSA ≤ 6 mies., mediana [mies.]: 40,5 vs 14,6, HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,36)
- o mediana czasu podwojenia PSA > 6 mies., mediana [mies.]: NO vs 22,8, HR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47)
- o pacjenci stosujący preparaty zapobiegające powikłaniom kostnym, mediana [mies.]: NO vs 22,0, HR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,76)
- o pacjenci niestosujący preparatów zapobiegające powikłaniom kostnym, mediana [mies.]: 40,5 vs 14,8, HR = 0,29 (95% CI: 0,23; 0,36)
- o pacjenci z klasyfikacją regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych N0, mediana [mies.]: 40,5 vs 18,3, HR = 0,33 (95% CI: 0,26; 0,41)
- o pacjenci z klasyfikacją regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych N1, mediana [mies.]: NO vs 10,8, HR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,25)

1 – ze stratyfikacją z uwagi na wyjściową medianę czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤ 6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (NO vs N1)

- **Czas do wystąpienia przerzutów lub zgonu**, mediana [mies.]: 40,5 vs 16,6, HR = 0,27 (95% CI: 0,22; 0,34), $p < 0,001$
- **Czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych**, mediana [mies.]: bd. vs bd., HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,27), $p < 0,0001$ (*Smith 2018a*)
- **Czas do wystąpienia przerzutów do kości**, mediana [mies.]: bd. vs bd., HR = 0,31 (0,23; 0,41), $p < 0,0001$ (*Smith 2018a*)
- **PFS**, mediana [mies.]: 40,5 vs 14,7, HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,36), $p < 0,001$ (*Feng 2019*)
- **Czas do progresji objawów choroby**, mediana [mies.]: NO vs NO, HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,63), $p < 0,001$ (*Feng 2019*)
- **OS**, mediana [mies.]: NO vs 30,9, HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), $p = 0,07$
- **Czas do rozpoczęcia chemioterapii**, mediana [mies.]: NO vs NO, HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,66)
- **PFS2**:
 - o data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.: mediana [mies.]: NO vs 39,0, HR = 0,49 (95% CI: 0,36; 0,66) (*Feng 2019*)
 - o data odcięcia danych: 17 maja 2018 r.: mediana [mies.]: NO vs 39,3, HR = 0,5 (95% CI: 0,39; 0,63), $p < 0,0001$ (*Small 2019*)
- **Czas do progresji PSA (TTPP)**, mediana [mies.]: NO vs 3,71, HR = 0,064 (95% CI: 0,052; 0,080), $p < 0,0001$ (*Small 2018*)
- **Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA**: 89,7% vs 2,2%, RR = 40,09 (95% CI: 20,99; 76,58), $p < 0,0001$; mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA wyniosła w grupie APA + ADT 29 (zakres: 8-310) dni (*Small 2018*)
- **$>90\%$ spadek PSA od wartości wyjściowej**: 66% vs 1% (*Small 2018*)

Kwestionariusz FACT, cykl 29.	Jakość życia	
	APA + ADT (N = 179) średnia zmiana (SE)	PBO + ADT (N = 44) średnia zmiana (SE)
FACT-P ogółem	-0,99 (0,98)	-3,29 (1,97)
FACT-G ogółem	-0,95 (0,75)	-2,85 (1,52)
podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (0,23)	-1,45 (0,46)
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (0,30)	-0,84 (0,61)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (0,22)	0,17 (0,45) ¹
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (0,31)	-1,35 (0,63)
podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (0,34)	-0,63 (0,70)
podskala związana z bólem	0,04 (0,20)	-0,77 (0,41)

1 – dla N = 43

Kwestionariusz FACT, cykl 25.	APA + ADT (N = 274) średnia zmiana (SE)	PBO + ADT (N = 62) średnia zmiana (SE)
FACT-P ogółem	-1,30 (0,81)	-4,64 (1,63)
FACT-G ogółem	-0,97 (0,62)	-3,49 (1,25)
podskala dobrostanu fizycznego	-1,07 (0,19) ¹	-1,90 (0,38)
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,17 (0,25) ¹	-1,30 (0,51)
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,77 (0,18) ¹	0,27 (0,37) ²
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,51 (0,25) ¹	-1,27 (0,52) ²
podskala raka gruczołu krokowego	-0,31 (0,28) ¹	-1,11 (0,58) ³
podskala związana z bólem	-0,22 (0,16)	-1,09 (0,33)

1 dla N = 273

2 dla N = 60

3 dla N = 61

Kwestionariusz FACT, cykl 21.	APA + ADT (N = 373) średnia zmiana (SE)	PBO + ADT (N = 99) średnia zmiana (SE)
FACT-P ogółem	-1,40 (13,71)	-4,83 (13,03)
FACT-G ogółem	-1,03 (10,62)	-4,16 (10,05)
podskala dobrostanu fizycznego	-1,12 (3,09) ¹	-1,51 (2,98)
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,07 (4,24) ¹	-0,92 (4,08)
podskala dobrostanu emocjonalnego	0,65 (3,09)	-0,26 (2,95) ²
podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,53 (4,25)	-1,42 (4,04) ²
podskala raka gruczołu krokowego	-0,24 (4,81) ³	-0,76 (4,51) ⁴
podskala związana z bólem	-0,24 (2,70)	-0,45 (2,69)

1 dla N = 372

2 dla N = 97

3 dla N = 370

4 dla N = 96

EQ-5D-3L, cykl 29. ¹	APA + ADT	PBO + ADT (N = 44)
---------------------------------	-----------	--------------------

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)
VAS	175	1,44 (11,51)	43	0,26 (11,48)
HUI	162	-0,01 (0,10)	34	-0,06 (0,12)
EQ-5D-3L, cykl 25. ¹	APA + ADT		PBO + ADT	
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)
VAS	268	0,97 (12,05)	62	-2,38 (11,59)
HUI	249	-0,02 (0,14)	51	-0,06 (0,14)
EQ-5D-3L, cykl 21. ¹	APA + ADT		PBO + ADT	
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)
VAS	364	0,49 (12,40)	99	-2,58 (11,24)
HUI	339	-0,017 (0,15)	81	-0,036 (0,15)

1 – dane o zmianach i SE odczytano z wykresu

Analiza wśród pacjentów z przerzutami odległymi		APA + ADT			PBO + ADT		
		Wartość wyjściowa N=797	Wartość przed przerzutem N=772	Wartość po przerzucie N=157	Wartość wyjściowa N=396	Wartość przed przerzutem N=384	Wartość po przerzucie N=184
FACT-P całkowity	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	115,9 (1,5)	117,9 (1,4)	112,5 (1,9)	119,3 (1,3)	117,9 (1,3)	114,5 (1,6)
FACT-G całkowity	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	83,5 (1,1)	84,4 (1,0)	80,7 (1,3)	84,8 (1,0)	84,1 (1,0)	81,8 (1,1)
podskala dobrostanu fizycznego	n	175	175	157	189	191	184
	średnia (SE)	24,5 (0,3)	24,0 (0,3)	22,9 (0,4)	25,1 (0,2)	24,4 (0,2)	23,5 (0,3)
podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	n	175	175	157	189	191	184
	średnia (SE)	21,3 (0,4)	21,4 (0,4)	21,1 (0,4)	21,3 (0,4)	20,9 (0,4)	21,0 (0,4)
podskala dobrostanu emocjonalnego	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	18,0 (0,3)	18,8 (0,3)	18,0 (0,4)	18,4 (0,3)	19,0 (0,3)	18,2 (0,3)
podskala dobrostanu funkcjonalnego	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	20,0 (0,4)	20,3 (0,4)	19,1 (0,5)	20,3 (0,4)	20,0 (0,4)	19,5 (0,4)
podskala raka gruczołu krokowego	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	32,6 (0,5)	33,6 (0,5)	32,0 (0,6)	34,5 (0,5)	33,8 (0,4)	32,8 (0,5)
podskala związana z bólem	n	175	175	157	190	191	184
	średnia (SE)	12,5 (0,3)	12,9 (0,2)	12,1 (0,3)	13,3 (0,3)	12,9 (0,2)	12,5 (0,3)
Analiza wśród pacjentów z		APA + ADT			PBO + ADT		

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

progresją objawów choroby		Wartość wyjściowa N = 64	Wartość przed progresją objawów choroby N = 64	Wartość po progresji ob- jawów choro- by N = 30	Wartość wyj- ściowa N = 63	Wartość przed progresją objawów choroby N = 63	Wartość po progresji ob- jawów choro- by N = 30
FACT-P całkowity	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	115,2 (2,5)	117,0 (2,4)	108,6 (3,7)	117,8 (2,0)	114,5 (2,2)	105,6 (4,3)
FACT-G całkowity	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	84,4 (1,9)	84,2 (1,7)	78,6 (2,9)	85,2 (1,5)	82,6 (1,7)	75,3 (3,4)
podskala dobro- stanu fizycznego	n	64	64	30	63	63	29
	średnia (SE)	24,2 (0,5)	23,5 (0,4)	20,8 (0,8)	24,8 (0,4)	24,0 (1,0)	21,3 (1,0)
podskala dobro- stanu społecz- nego i rodzinne- go	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	22,1 (0,8)	21,9 (0,6)	22,9 (0,8)	21,3 (0,5)	20,4 (0,6)	20,8 (1,1)
podskala dobro- stanu emocjo- nalnego	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	18,2 (0,5)	19,0 (0,5)	17,4 (0,9)	18,5 (0,4)	18,9 (0,4)	18,2 (0,9)
podskala dobro- stanu funkcjo- nalnego	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	19,8 (0,7)	19,8 (0,7)	17,8 (1,1)	20,7 (0,6)	19,8 (0,6)	18,3 (1,0)
podskala raka gruczołu krok- owego	n	63	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	31,3 (0,8)	32,8 (0,8)	30,0 (1,2)	32,6 (0,8)	32,3 (0,7)	30,3 (1,3)
podskala zwią- zana z bólem	n	64	64	30	63	63	30
	średnia (SE)	11,6 (0,4)	12,0 (0,4)	10,3 (0,7)	12,9 (0,4)	12,6 (0,4)	11,3 (0,8)
Analiza bezpieczeństwa							
AEs		APA + ADT, N=803			PBO + ADT, N=398		
AEs ogółem, bez względu na nasilenie		775 (96,5%)			371 (93,2%)		
AEs ogółem, 3-4 stopnia		362 (45,1%)			136 (34,2%)		
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)		199 (24,8%)			92 (23,1%)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	85 (10,6%)			28 (7,0%)		
	data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. (<i>Small 2019</i>)	102 (bd.)			27 (bd.)		
AEs prowadzące do zgonu		10 (1,2%)			1 (0,3%)		
AEs występujące u ≥15% pacjentów		APA + ADT, N=803			PBO + ADT, N=398		
bez względu na nasilenie	Zmęczenie ²	244 (30,4%)			84 (21,1%)		
	Nadciśnienie tętnicze	199 (24,8%)			79 (19,8%)		

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

	Wysypka ²	191 (23,8%)	22 (5,5%)
	Biegunka	163 (20,3%)	60 (15,1%)
	Nudności ¹	145 (18,1%)	63 (15,8%)
	Spadek masy ciała	129 (16,1%)	25 (6,3%)
	Ból stawów ¹	128 (15,9%)	30 (7,5%)
	Upadki (<i>falls</i>) ²	125 (15,6%)	30 (7,5%)
	Zmęczenie ²	7 (0,9%)	1 (0,3%)
	Nadciśnienie tętnicze	115 (14,3%)	47 (11,8%)
3-4 stopnia	Wysypka ²	42 (5,2%)	1 (0,3%)
	Biegunka	8 (1,0%)	2 (0,5%)
	Spadek masy ciała	9 (1,1%)	1 (0,3%)
	Upadki (<i>falls</i>) ²	14 (1,7%)	3 (0,8%)

1 nie stwierdzono przypadków tych AEs w 3-4 stopniu nasilenia;

2 uznane przez badaczy za związane z prowadzonym leczeniem.

AEs specjalnego zainteresowania		APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
bez względu na nasilenie	Złamania ¹	94 (11,7%)	26 (6,5%)
	Zawroty głowy	75 (9,3%)	25 (6,3%)
	Niedoczynność tarczycy ^{1,3}	65 (8,1%)	8 (2,0%)
	Zaburzenia umysłowe ²	41 (5,1%)	12 (3,0%)
	Napady padaczkowe (<i>seizure</i>) ¹	2 (0,2%)	0 (0,0%)
3-4 stopnia	Złamania ¹	22 (2,7%)	3 (0,8%)
	Zawroty głowy	5 (0,6%)	0 (0,0%)

1 uznane przez badaczy za związane z prowadzonym leczeniem;

2 obejmowały: zaburzenia uwagi, pogorszenia pamięci, zaburzenia poznawcze i amnezję;

3 obserwowano jedynie przypadki niedoczynności tarczycy w 1 lub 2 stopniu nasilenia; w grupie APA + ADT doprowadziła ona do zakończenia leczenia u 1 pacjenta, zmniejszenia dawki u 1 chorego, a przerwania dawkowania nie odnotowano, natomiast w grupie PBO + ADT nie obserwowano żadnego z poniższych zdarzeń z powodu niedoczynności tarczycy; niedoczynność tarczycy u pacjentów leczonych APA + ADT pogorszyła się u chorych otrzymujących już terapię zastępczą tarczycy; mediana czasu do pierwszego podwyższenia aktywności hormonów tarczycy wyniosła w grupie apalutamidu 113 dni.

AEs specjalnego zainteresowania, data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. (<i>Small 2019</i>)		APA + ADT	
		Liczba chorych (%)	Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat (dodatkový rok obserwacji vs główna data odcięcia danych ¹)
AEs 4. lub 5. stopień nasilenia		0 (0%)	-
AEs 3. stopnia nasilenia	Wysypka	42 (5,2%)	3,1 vs 4,2
	Upadki (<i>falls</i>)	19 (2,4%)	1,2 vs 1,2
	Złamania	25 (3,1%)	1,7 vs 2,1
	Niedoczynność tarczycy	0 (0%)	-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

	Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	0 (0%)	-
AEs 1. lub 2. stopnia nasilenia	Niedoczynność tarczycy	76 (9,5%)	6,3 vs 7,6
	Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	2 (0,2%)	0,1 vs 0,2
1 odpowiednio 1591 pacjento-lat obserwacji vs 1160 pacjento-lat obserwacji.			
AEs prowadzące do zakończenia leczenia		APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
	Wysypka	19 (2,4%)	0 (0,0%)
	Zmęczenie	8 (1,0%)	1 (0,3%)
	Posocznica	4 (0,5%)	0 (0,0%)
	Zawroty głowy	1 (0,1%)	2 (0,5%)
	Wodonercze	0 (0,0%)	2 (0,5%)
	Zatrzymanie moczu	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Zakończenie leczenie niezwiązane z AEs		APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
Progresji choroby	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	155 (19,3%)	210 (52,8%)
	data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. (<i>Small 2019</i>)	219 (53%)	237 (73%)
Wycofanie zgody	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	bd. (7,0%)	bd. (10,6%)
	data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. (<i>Small 2019</i>)	66 (16%)	49 (15%)
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki		APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
	Wysypka	22 (2,7%)	1 (0,3%)
	Zmęczenie	14 (1,7%)	0 (0,0%)
	Biegunka	4 (0,5%)	0 (0,0%)
	Ból brzucha	1 (0,1%)	2 (0,5%)
AEs prowadzące do przerwania dawkowania		APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
	Wysypka	55 (6,8%)	5 (1,3%)
	Biegunka	19 (2,4%)	5 (1,3%)
	Zmęczenie	18 (2,2%)	2 (0,5%)
	Nudności	12 (1,5%)	4 (1,0%)
	Nadciśnienie tętnicze	10 (1,2%)	3 (0,8%)
	Krwiomocz	9 (1,1%)	2 (0,5%)
	Wymioty	9 (1,1%)	4 (1,0%)
	Spadek apetytu	7 (0,9%)	0 (0,0%)
	Gorączka	7 (0,9%)	0 (0,0%)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

Zatrzymanie moczu	7 (0,9%)	4 (1,0%)
Astenia	6 (0,7%)	0 (0,0%)
Migotanie przedsionków	6 (0,7%)	2 (0,5%)
Świąd	6 (0,7%)	0 (0,0%)
Ból głowy	5 (0,6%)	0 (0,0%)
Wodonercze	5 (0,6%)	4 (1,0%)
Zawroty głowy	4 (0,5%)	1 (0,3%)
Refluks żołądkowo-przetykowy	4 (0,5%)	0 (0,0%)
Hiperkaliemia	4 (0,5%)	0 (0,0%)
Hiponatremia	4 (0,5%)	0 (0,0%)
Zakażenie dróg moczowych	4 (0,5%)	5 (1,3%)
Zapalenie układu moczowego (<i>urosepsis</i>)	4 (0,5%)	0 (0,0%)
Ból brzucha	3 (0,4%)	3 (0,8%)
Ostre uszkodzenie nerek	3 (0,4%)	2 (0,5%)
Ból górnej części brzucha	2 (0,2%)	4 (1,0%)
Duszności	2 (0,2%)	2 (0,5%)
Wirusowy niezżyt żołądka i jelit	1 (0,1%)	2 (0,5%)
Niedrożność dróg moczowych	1 (0,1%)	2 (0,5%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Grypa	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Bezsenna	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Złamanie żeber	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Zgony oraz poszczególne AEs prowadzące do zgonu	APA + ADT, N=803	PBO + ADT, N=398
Zgony ogółem ¹	10 (1,2%)	1 (0,3%)
▪ Zgony z powodu AEs	7 (0,9%)	1 (0,3%)
▪ Zgony z powodu raka gruczołu krokowego	3 (0,4%)	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zgonu	10 zdarzeń	1 zdarzenie
▪ Ostry zawał serca	1 (0,1%)	0 (0,0%)
▪ Zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	1 (0,1%)	1 (0,3)
▪ Krwotok mózgowy	1 (0,1%)	0 (0,0%)
▪ Zawał serca	1 (0,1%)	0 (0,0%)
▪ Niewydolność wielonarządowa	1 (0,1%)	0 (0,0%)

SPARTAN (publikacje: *Smith 2018, Saad 2018*, doniesienia konferencyjne: *Feng 2019, Small 2018, Small 2019 i Smith 2018a*), NCT01946204; EudraCT: 2012-004322-24

▪ Zapalenie płuc	1 (0,1%)	0 (0,0%)
▪ Rak prostaty	2 (0,2%)	0 (0,0%)
▪ Posocznica	2 (0,2%)	0 (0,0%)

1 nie stwierdzono zgonów z przyczyn innych niż wymienione w kolejnych dwóch wierszach

Uwagi

- Dane dotyczące pacjentów były zbierane na poziomie lokalnym przez badaczy, następnie były konwertowane do formy elektronicznej opisów przypadków zgodnie z szablonem przygotowanym przez sponsora
- Dane dotyczące bezpieczeństwa oraz dane dotyczące pierwotnej analizy skuteczności do momentu zniesienia zaślepienia były analizowane przez niezależną komisję zatrudnioną przez sponsora badania
- W badaniu wprowadzono zaślepienie badaczy, personelu, personelu zatrudnionego przez sponsora oraz pacjentów; pacjenci, personel badawczy oraz przedstawiciele sponsora nie znali stężeń PSA chorych aż do momentu zniesienia zaślepienia w lipcu 2017 r.
- W momencie włączenia do badania pacjentów stratyfikowano ze względu na wyjściową medianę czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (N0 vs N1)
- Randomizacja 2:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o wymienione wyżej czynniki stratyfikacji; kody randomizacyjne oraz dane przechowywano w sposób umożliwiający dostęp wyłącznie niezależnej komisji i były upubliczniane jedynie po zakończeniu badania i zamknięciu bazy danych
- Protokół próby SPARTAN przewidywał możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie apalutamidem – *cross-over* był dopuszczony po zniesieniu zaślepienia w badaniu i stwierdzeniu pozytywnego rezultatu próby: wymagano, by chorzy dostarczyli pisemną zgodę, charakteryzowali się prawidłową funkcją narządów i brakiem przerzutów odległych oraz nie stosowali wcześniej terapii ogólnoustrojowej z powodu nm-CRPC z wyjątkiem leczenia wykorzystywanego w badaniu, a w przypadku chorych, którzy zakończyli leczenie na więcej niż 28 kolejnych dni w momencie odślepienia badania, wymagano dodatkowej oceny medycznej celem zakwalifikowania do przejścia na leczenie APA + ADT; pacjenci uprzednio randomizowani do grupy apalutamidu kontynuowali leczenie zgodnie z aktualnym protokołem w schemacie otwartym (*open-label*); decyzja o odślepieniu badania została wydana w lipcu 2017 r. przez niezależną komisję monitorującą dane i bezpieczeństwo o stosowaniu apalutamidu, która uznała, że zebrane dane stanowią przekonujący dowód o korzyści klinicznej analizowanego leku

Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ARN-509-001.

ARN-509-001 (publikacja: *Smith 2016*; NCT01171898)

Metodyka

Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne 2 fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Sponsor	Aragon Pharmaceuticals, Inc.
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji 28,0 mies. dla daty odcięcia danych 31.12.2014; chorzy włączano w okresie od listopada 2011 do czerwca 2012; Mediana czasu trwania leczenia 26,9 mies. (zakres: <1 – 37,8)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby oszacowano na podstawie oceny klinicznej.		
Analiza	Analiza efektywności i bezpieczeństwa – wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę apalutamidu (wy-		

Erleada (apalutamid)

z leczenia w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ARN-509-001 (publikacja: *Smith* 2016; NCT01171898)

statystyczna kluczono 4 pacjentów z przerzutami obecnymi na początku badania).
Przedstawiono statystyki opisowe.

Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Odpowiedź PSA w 12 tyg. (wg kryteriów PCWG 2) – def. jako $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA od wartości początkowej wg kryteriów PCWG 2

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Maksymalna odpowiedź PSA – maksymalna procentowa redukcja stężenia PSA w jakimkolwiek punkcie badania w stosunku do wartości początkowej
- TTPP – czas do progresji PSA
- MFS – przeżycie wolne od przerzutów
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **Apalutamid** 240 mg/dziennie p.o. + kontynuacja ADT
- Biologicznie efektywna dawka apalutamidu ustalona w badaniu 1 fazy
- Apalutamid podawany codziennie, nieprzerwanie do wystąpienia progresji choroby def. jako progresja PSA lub progresja radiograficzna lub progresja kliniczna (zdarzenia kostne lub progresja bólu wymagająca interwencji)
- Modyfikacja dawkowania (krótkie przerwy stosowania lub redukcja dawki) była dozwolona w przypadku wystąpienia AEs

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony PC
- Aktualnie trwająca terapia ADT – analogiem lub inhibitorem GnRH lub orchidektomia (kastracja chirurgiczna lub medyczna)
- Chorzy z kohorty nmCRPC – brak widocznych w obrazowaniu przerzutów odległych (do OUN, kręgosłupa lub opon) w ocenie centralnej (węzły chłonne miedniczne < 3 cm poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej)
- Stężenie testosteronu na poziomie kastracyjnym – ≤ 50 ng/dl w okresie 4 tygodni włączenia do badania
- Status ECOG 0-1
- Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.
- Skorygowany odstęp QT ≤ 450 ms
- Prawidłowa czynność serca, nerek, wątroby i szpiku kostnego
- Chorzy wysokiego ryzyka pojawienia się przerzutów – zdef. jako stężenie PSA ≥ 8 ng/ml w okresie 3 mies. przed włączeniem lub stężenie PSA DT ≤ 10 mies.

Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie enzalutamidem, octanem abirateronu lub ketokonazolem
- Drgawki w wywiadzie lub stany predysponujące do ich wystąpienia lub stosowanie leków o znanych właściwościach wywołujących drgawki

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Wynik w skali Gleasona, n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	Kryteria wysokiego ryzyka przerzutów
APA+ADT	51	71 (51-88)	0: 39 (76%) 1: 12 (24%)	≤ 7 : 29 (57%) 8-10: 18 (35%) bd.: 4 (8%)	10,7 (0,5-201,7)	Mediana PSA ≥ 8 ng/ml: 21 (41%) PSA DT ≤ 10 mies.: 23 (45%) Oba kryteria: 7 (14%)
Przebieg chorych	Włączenie do badania	Leczenie	Przedwczesne zakończenie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Kontynuacja terapii w momencie daty odcięcia danych
	51	51	33 (65%)	47 (n=4 z przerzutami)	51	9 (18%)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ARN-509-001 (publikacja: *Smith* 2016; NCT01171898)

wykluczono)

Wyniki

Analiza bezpieczeństwa, N=47

- Odpowiedź PSA w 12 tyg.: 42/47 (89%)
- Odpowiedź PSA w 24 tyg.: 40/47 (85%)
- Odpowiedź PSA w 36 tyg.: 22/47 (47%)
- Maksymalna odpowiedź PSA: 44/47 (94%)
- Mediana MFS (95% CI) [mies.]: NO (33,4; NO)
- Mediana TTPP (95% CI) [mies.]: 24,0 (16,3; NO)
- Mediana zmiany stężenia PSA w 12 tyg. w stos. do wartości początkowej, wg kryteriów PCWG 2: -85% (zakres: -99,9 do 52,2)
- Mediana maksymalnej zmiany stężenia PSA od wartości początkowej do jakiegokolwiek punktu pomiaru w trakcie badania: -93% (zakres: -99,9 do 47,5)
- Progresja PSA w trakcie badania: 25/47 (53%)

Analiza bezpieczeństwa, N=51

AEs	Bez względu na nasilenie	≥3 stopnia
≥1 TEAE	51 (100%)	21 (41%)
Ciężkie (serious) TEAEs	16 (31%)	12 (24%)
Zmęczenie	31 (61%)	2 (4%)
Biegunka	22 (43%)	1 (2%)
Nudności	20 (39%)	0
Ból stawów	11 (22%)	1 (2%)
Ból pleców	11 (22%)	0
Zaburzenia smaku	11 (22%)	0
Niedoczynność tarczycy	11 (22%)	0
Uderzenia gorąca	10 (20%)	0
Ból w kończynach	10 (20%)	1 (2%)
Kaszel	10 (20%)	0
Ból brzucha	9 (18%)	0
Zmniejszenie masy ciała	9 (18%)	0
Częstomocz	9 (18%)	0
Zaparcia	8 (16%)	0
Zapalenie nosa i gardła	8 (16%)	0
Krwimocz	8 (16%)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8 (16%)	0

Uwagi

- badanie ARN-509-001 składało się z dwóch faz; w fazie 1, ukończonej w maju 2012 roku, oceniano bezpieczeństwo, tole-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ARN-509-001 (publikacja: *Smith 2016*; NCT01171898)

rancję, farmakokinetykę, farmakodynamikę i aktywność przeciwnowotworową apalutamidu u chorych na mCRPC (faza nie włączona do raportu, ze względu na nieodpowiednią populację). Następnie chorych włączano do fazy 2, której wyniki przedstawiono w niniejszej analizie

- ramy czasowe badania: od listopada 2011 do czerwca 2012
- badanie ma aktualnie status badania w toku

Tabela 100 Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PROSPER.

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	ponad 300 ośrodków w 32 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Pfizer i Astellas Pharma
Okres obserwacji	<p>mediana czasu obserwacji dla grupy ENZ: 18,4 mies. mediana czasu obserwacji dla grupy PBO: 11,1 mies. Pacjenci byli włączani do badania od 26 listopada 2013 roku do 28 czerwca 2017 roku. Radiologiczna ocena wystąpienia przerzutów była przeprowadzana przy włączeniu, w 5 tyg., w 17 tyg. i następnie co 16 tyg. aż do zakończenia leczenia. Ocena bezpieczeństwa: 30 dni po ostatniej dawce leku Rozszerzony okres obserwacji: od przyjęcia ostatniej dawki leku co 16 tyg. aż do wystąpienia zgonu.</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Początkowo planowano włączenie około 1560 pacjentów w celu zaobserwowania przynajmniej 574 pierwszorzędných punktów końcowych (przynajmniej 480 zgonów). Na podstawie wyników skuteczności z badania STRIVE zmniejszono liczbę włączonych osób do 1440, tak aby zaobserwować co najmniej 440 pierwszorzędných punktów końcowych. co umożliwiło uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia HR na poziomie 0,72.</p>		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Analizy dla niektórych punktów końcowych (MFS, czas do progresji PSA, OS) zostały przeprowadzone również w populacji eITT (<i>evaluable intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów z populacji ITT, u których brak choroby przerzutowej przy włączeniu został potwierdzony radiologicznie przez centralną komisję.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> – oceniane w grupie wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycia bez przerzutów (MFS, z ang. <i>metastasis-free survival</i>), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej lub zgonu z dowolnej przyczyny (w okresie od randomizacji do 112 dni po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku), którekolwiek wystąpi pierwsze. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA (TTPP) (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>) • przeżycie całkowite (OS) • odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia PSA w stosunku do wartości początkowej o $\geq 50\%$ (ang. <i>PSA Response Rate</i>) • czas do progresji bólu związanego z rakiem prostaty, zdefiniowane jako wzrost o ≥ 2 punkty w sto- 		

Erleada (apalutamid)

z włączeniem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

sunku do wartości wyjściowej wg 3 pytania kwestionariusza BPI-SF

- czas do zastosowania opioidów w leczeniu przeciwbólowym bólu związanego z rakiem prostaty
- czas do wdrożenia nowego leczenia przeciwnowotworowego, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wdrożenia nowego leczenia przeciwnowotworowego
- czas do wdrożenia chemioterapii cytotoksycznej, zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego użycia chemioterapii cytotoksycznej
- przeżycia związane z chorobą wolne od chemioterapii (z. ang. chemotherapy-free disease-specific survival – CFDS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego użycia chemioterapii cytotoksycznej lub zgonu z powodu raka prostaty
- przeżycia wolne od chemioterapii (z. ang. chemotherapy-free survival – CFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego użycia chemioterapii cytotoksycznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

▪ **Ocena jakości życia:**

- czas do pogorszenia statusu funkcjonowania wg kwestionariusza FACT-P
- jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P, EQ-5D-5L oraz QLQ-PR25

Ocena bezpieczeństwa

*w analizie wrażliwość zdefiniowano MFS jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej lub zgonu z dowolnej przyczyny niezależnie od czasu, którekolwiek wystąpi pierwsze

**MFS oceniono następująco: Badania radiologiczne oceniające progresję były wykonywane co 16 tyg. (lub wcześniej w przypadku progresji klinicznej) w czasie trwania badania i oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. Progresję choroby w zakresie tkanek miękkich oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, możliwymi metodami obrazowania były: tomografia komputerowa/rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy, RTG/tomografia komputerowa klatki piersiowej i zalecano stosowano tego samego rodzaju obrazowania, które było użyte u danego pacjenta przy skryningu. Progresję w zakresie kości rozpoznawano w przypadku pojawienia się ≥ 1 zmiany w kościach w badaniu radioizotopowym całego ciała. Nowe zmiany kostne wykryte tylko w jednym obszarze kostnym (z pięciu wyróżnionych obszarów kostnych) wymagała potwierdzenia w drugim badaniu obrazowym.

***czas do progresji PSA zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2

Interwencja i komparatory

Pacjenci byli poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grupy ENZ + ADT lub PBO + ADT. Interwencje w obu ramionach badania stosowano ciągłym, codziennym schematem podawania aż do momentu wystąpienia progresji zdefiniowanej w protokole, nieakceptowalnych AEs lub wycofania zgody przez pacjenta lub zgonu. W obu ramionach kontynuowano stosowaną wcześniej terapię deprowacji androgenów (ADT).

Interwencja: enzalutamid (ENZ) 160 mg/d + ADT:

Enzalutamid podawany był w postaci 4 kaps. 40 mg podawanych 1 raz dziennie z/lub bez jedzenia

Komparator: PBO + ADT:

PBO o wyglądzie identycznym do badanego leku, podawane tak jak ENZ.

Leczenie towarzyszące:

Dozwolone:

Leki zabiegające rozwojowi zdarzeń kostnych: leczenie bisfosfonianami i denozumabem jest dozwolone, jeśli zostało włączone ≥ 4 tyg. przed włączeniem i dawka była stała w okresie 4 tyg. przed włączeniem.

Niedozwolone:

Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bikalutamid i nilutamid, octan cyproteronu) <4 tyg. przed randomizacją.

Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali inhibitorów 5- α -reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogeny lub leki biologiczne (szczepionki, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne) na raka prostaty, leki będących w fazie badań klinicznych (z ang. *investigational agent*), glikokortykosteroidy <4 tyg. przed randomizacją

Stosowanie kiedykolwiek następującego leczenia: terapia antyandrogenami drugiej generacji, inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu, ketokanazolem), aminoglutetymid, chemioterapia z użyciem cytostatyków, lub udział w badaniu klinicznym oce-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

niającym inhibitory receptorów androgenowych lub inhibitory syntezy androgenów (z wyłączeniem osób przyjmujących w tych badaniach PBO)

	Populacja
<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołu krokowego – histologicznie lub cytologicznie potwierdzony (bez różnicowania neuroendokrynnego, cech raka drobnokomórkowego lub sygnetowatokomórkowego) • brak przerzutów odległych – brak dowodów występowania choroby przerzutowej w przeszłości oraz obecnie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego (dla tkanek miękkich) lub w badaniu radioizotopowym całego ciała (dla kości) – oceniane lokalnie i centralnie przez zaślepioną komisję. Pacjenci z chorobą tkanek miękkich miednicy mogli być włączeni jeśli zmiana nie klasyfikowała się jako zmiana docelowa (<i>target lesion</i>), w szczególności zajęcie węzłów chłonnych poniżej podziału aorty pozwalało na włączenie do badania jeśli wymiar największego węzła chłonnego w osi krótkiej wynosił <15mm, • kastracyjne stężenie testosteronu – stężenie testosteronu <50 ng/dl (1,73 nmol/l) • oporność na kastrację – progresja choroby przy włączeniu pomimo ADT (wzrost stężenia PSA w ≥3 kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie ≥ 1 tyg. z ostatnim wynikiem stężenia PSA ≥2 ng/ml oceniany w laboratorium lokalnym) • PSA przy włączeniu ≥ 2 µg/l (2 ng/ml) – ocena w laboratorium centralnym • pacjenci po chirurgicznej kastracji (obustronna orchidektomia) lub w trakcie farmakologicznej kastracji (GnRH agoniści/antagoniści) • wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów – czas do podwojenia stężenia PSA ≤10 mies. obliczony przez sponsora przy użyciu metody Pound et al., 1999. • bezobjawowy rak prostaty • jeśli pacjent otrzymywał bisfosfony lub denosumab wcześniej powinien je kontynuować w czasie trwania badania, jednak dawka musiała być stała w okresie 4 tyg. przed randomizacją. • mężczyźni • wiek ≥18 lat • ECOG 0 lub 1 • przewidywana długość życia ≥ 12 mies. • pacjenci oraz ich partnerki zdolne do prokreacji musieli stosować łącznie co najmniej dwie skuteczne metody antykoncepcji, wśród których jedną stanowiły prezerwatywy, w okresie od włączenia do 3 mies. od przyjęcia ostatniej dawki leku • świadoma zgoda na udział w badaniu • możliwość połknięcia dawki leku • możliwość przestrzegania protokołu
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spełnienie jakiegokolwiek z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie następującego leczenia: chemioterapia z użyciem cytostatyków, aminoglutetymid, ketokonazol, octan abirateronu, enzalutamid lub udział w badaniu klinicznym oceniającym inhibitory receptorów androgenowych lub inhibitory syntezy androgenów (z wyłączeniem osób przyjmujących w tych badaniach PBO) • wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji (np. flutamid, bicalutamid i nilutamid, octan cyproteronu), inhibitory 5-α-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogeny lub leki biologiczne (szczepionki, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne) na raka prostaty, leki będących w fazie badań klinicznych (z ang. <i>investigational agent</i>), glikokortykosteroidy <4 tyg. przed randomizacją • obecność lub podejrzenie przerzutów do mózgu lub opon mózgowych (z ang. <i>leptomeningeal disease</i>) • inny inwazyjny nowotwór w okresie ≤ 3 lat od randomizacji (z wyjątkiem w pełni wyleczonego no-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

wotworu o niskim prawdopodobieństwie nawrotu w opinii badaczy)

- parametry laboratoryjne: hemoglobina < 10,0 g/dl , płytki krwi < 100 000/ μ l, neutrofile < 1 000/ μ l, albumina osocza < 3 g/dl, kreatynina osocza > 2 mg/dl; parametry oceniające czynność wątroby: stężenie bilirubiny w osoczu > 1,5 \times GGN (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta), ALT/AST \geq 2,5 \times GGN
- drgawki lub stany podnoszące ryzyko drgawek w wywiadzie
- utrata przytomności lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA) < 12 mies. od randomizacji
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym także niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 170 mmHg, ciśnienie rozkurczowe > 105 mmHg)
- choroby przewodu pokarmowego mogące ograniczyć wchłanianie leku
- duży zabieg operacyjny < 4 tyg. od randomizacji
- nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze
- brak możliwości przestrzegania protokołu

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	ECOG		
			0	1	b.d.
ENZ, N = 933	74 (50-95)	11,1 (0,8-1071,1)	747 (80%)	185 (20%)	1 (<1%)
PBO, N = 468	73 (53-92)	10,2 (0,2-467,5)	382 (82%)	85 (18%)	1 (<1%)

Charakterystyka populacji	Czas podwojenia PSA mediana (zakres) [mies.]	preparaty zapobiegające rozwojowi zdarzeń kosztownych (z ang. bone sparing agents),			
		< 6 mies.	\geq 6 mies.	nie	tak
ENZ, N = 933	3,8 (0,4-37,4)	715 (77%)	217 (23%)	828 (89%)	105 (11%)
PBO, N = 468	3,6 (0,5-71,8)	361 (77%)	107 (23%)	420 (90%)	48 (10%)

*71% pacjentów było rasy białej, 16% rasy żółtej, a 13% innej lub nieznaney rasy (dane z doniesienia konferencyjnego *Tombal 2018*)

Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu (%)
ENZ		933*	933 (100)	930* (99,7)	296 (31,7) ¹
PBO	2874	468^	468 (100)	465^ (99,4)	289 (61,8) ²
Ogółem		1401	1401 (100)	1401 (100)	585

* 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia;

^ 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia;

1 – przyczyny przerwania udziału w badaniu w grupie ENZ: AEs (n = 91, 9,8%), radiologiczna progresja choroby (n = 135, 14,5%), progresja PSA (n = 3, 0,3%), nieprzestrzeganie protokołu (n = 1, 0,1%), wycofanie zgody (n = 49, 5,3%), utrata z obserwacji (n = 2, 0,2%), inne (n = 18, 1,9%);

2 – przyczyny przerwania udziału w badaniu w grupie PBO: AEs (n = 29, 6,2%), radiologiczna progresja choroby (n = 196, 41,9%), progresja PSA (n = 11, 2,4%), nieprzestrzeganie protokołu (n = 2, 0,4%), wycofanie zgody (n = 34, 7,3%), utrata z obserwacji (n = 1, 0,2%), inne (n = 19, 4,1%).

Wyniki

Analiza skuteczności, data odcięcia danych: 28 czerwiec 2017

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

- Przeżycie wolne od przerzutów – MFS (z ang. *Metastasis Free Survival*):
 - liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, ENZ vs PBO: 219 (23%) vs 228 (49%)
 - mediana MFS, ENZ vs PBO: 36,6 mies. vs 14,7 mies.
 - HR (95% CI): 0,29 (0,24; 0,35), $p < 0,001$
- MFS analiza wrażliwości (z uwzględnieniem zgonów bez wcześniejszej progresji radiologicznej):
 - liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, ENZ vs PBO: 230 (25%) vs 234 (50%)
 - mediana MFS, ENZ vs PBO: 36,0 mies. vs 14,7 mies.
 - HR (95% CI): 0,30 (0,25; 0,36)
- MFS, analiza w podgrupach:
 - czas podwojenia PSA < 6 mies., HR (95% CI): 0,28 (0,23; 0,35)
 - czas podwojenia PSA ≥ 6 mies., HR (95% CI): 0,35 (0,22; 0,56)
 - Region geograficzny – Ameryka Północna, HR (95% CI): 0,38 (0,24; 0,62)
 - Region geograficzny – Unia Europejska, HR (95% CI): 0,25 (0,19; 0,34)
 - Region geograficzny – reszta świata, HR (95% CI): 0,33 (0,24; 0,45)
 - wiek ≤ mediany wieku (74 lata), HR (95% CI): 0,27 (0,21; 0,35)
 - wiek > mediany wieku (74 lata), HR (95% CI): 0,35 (0,26; 0,46)
 - ECOG = 0, HR (95% CI): 0,27 (0,22; 0,34)
 - ECOG = 1, HR (95% CI): 0,43 (0,28; 0,66)
 - punktacja w skali Gleasona ≤ 7 pkt, HR (95% CI): 0,28 (0,22; 0,37)
 - punktacja w skali Gleasona ≥ 8 pkt, HR (95% CI): 0,32 (0,24; 0,42)
 - wyjściowe stężenie PSA ≤ mediany (10,73 ng/ml), HR (95% CI): 0,30 (0,23; 0,40)
 - wyjściowe stężenie PSA > mediany (10,73 ng/ml), HR (95% CI): 0,28 (0,22; 0,36)
 - wyjściowa aktywność LDH ≤ mediany (178U/l), HR (95% CI): 0,30 (0,23; 0,39)
 - wyjściowa aktywność LDH > mediany (178U/l), HR (95% CI): 0,29 (0,22; 0,38)
 - wyjściowe stężenie hemoglobiny ≤ mediany (13,4 g/dl), HR (95% CI): 0,34 (0,26; 0,45)
 - wyjściowe stężenie hemoglobiny > mediany (13,4 g/dl), HR (95% CI): 0,25 (0,19; 0,33)
 - wyjściowe stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych (BTA, z ang. *bone targeting agents*), HR (95% CI): 0,42 (0,23; 0,79)
 - wyjściowe nie stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych (BTA, z ang. *bone targeting agents*), HR (95% CI): 0,29 (0,24; 0,35)
- Wystąpienie przerzutów lub zgon:
 - progresja radiologiczna, ENZ vs PBO: 187/219 (85%) vs 224/228 (98%)
 - nowe przerzuty do kości, ENZ vs PBO: 71/219 (32%) vs 79/228 (35%)
 - nowe przerzuty do tkanek miękkich, ENZ vs PBO: 109/219 (50%) vs 132/228 (58%)
 - przerzuty do węzłów chłonnych, ENZ vs PBO: 79/219 (36%) vs 116/228 (51%)
 - przerzuty trzewne, ENZ vs PBO: 34/219 (16%) vs 27/228 (12%)
 - zgon bez progresji radiologicznej, ENZ vs PBO: 32/219 (15%) vs 4/228 (2%)
- Przeżycia całkowite (OS):
 - liczba zgonów, ENZ vs PBO: 103 (11%) vs 62 (13%)
 - mediana czasu do osiągnięcia punktu końcowego, ENZ vs PBO: nie osiągnięto w momencie odcięcia danych
 - HR (95% CI): 0,80 (0,58; 1,09), $p = 0,15$
- Progresja PSA:
 - liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, ENZ vs PBO: 208 (22%) vs 324 (69%)

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

- mediana czasu do osiągnięcia punktu końcowego (95% CI), ENZ vs PBO: 37,2 mies. (33,1; nie osiągnięto) vs 3,9 mies. (3,8; 4,0)
- HR (95% CI): 0,07 (0,05; 0,08), $p < 0,001$
- Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA
 - odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA spadek PSA o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej, ENZ vs PBO: 712 (76%) vs 11 (2%), RB = 32,47 (95% CI: 18,09; 58,28), $p < 0,0001$
 - odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA spadek PSA o $\geq 90\%$ wartości wyjściowej, ENZ vs PBO: 522 (55,9%) vs 2 (0,4%), RB = 130,92 (95% CI: 32,80; 522,54), $p < 0,0001$
 - spadek PSA do wartości nieoznaczalnych, ENZ vs PBO: 90 (9,6) vs 0 (0), RB = 90,86 (95% CI: 5,65; 1460,98) $p < 0,0001$
- Pierwsze zastosowanie jednoczasowego leczenia przeciwnowotworowego:
 - liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, ENZ vs PBO: 142 (15%) vs 226 (48%)
 - mediana czasu (95% CI), ENZ vs PBO: 39,6 mies. (37,7; nie osiągnięto) vs 17,7 mies. (16,2; 19,7)
 - HR (95% CI): 0,21 (0,17; 0,26), $p < 0,001$
- Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (wyniki z doniesienia konferencyjnego *Shore 2018*):
 - mediana czasu (95% CI), ENZ vs PBO: nie osiągnięto (38,1; nie osiągnięto) vs 39,7 (38,9; 41,3)
 - HR (95% CI): 0,38 (0,28; 0,51), $p < 0,0001$
- Przeżycia związane z chorobą wolne od chemioterapii – CFDS (wyniki z doniesienia konferencyjnego *Shore 2018*):
 - mediana czasu (95% CI), ENZ vs PBO: 39,6 mies. (37,7; nie osiągnięto) vs 38,9 mies. (30,9; 41,3)
 - HR (95% CI): 0,40 (0,31; 0,52), $p < 0,0001$
- Przeżycia wolne od chemioterapii – CFS (wyniki z doniesienia konferencyjnego *Shore 2018*):
 - mediana czasu (95% CI), ENZ vs PBO: 38,1 mies. (37,7; nie osiągnięto) vs 34,0 mies. (30,3; 39,7)
 - HR (95% CI): 0,50 (0,40; 0,64), $p < 0,0001$
- Progresa bólu związanego z rakiem prostaty (wyniki z doniesienia konferencyjnego *Attard 2018*):
 - HR: 0.78–0.93; $p > 0.05$
 - ENZ vs PBO: 11-20% vs 14-21%
- Zmniejszenie punktacji wg FACT-P (spadek o ≥ 10 pkt od wartości wyjściowej):
 - liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, ENZ vs PBO: 506 (54%) vs 239 (51%)
 - mediana czasu do osiągnięcia punktu końcowego, ENZ vs PBO: 11,1 mies vs 11,1 mies.
 - HR (95% CI): 0,92 (0,79; 1,08)

Ocena jakości życia

Kwestionariusz FACT

Punkt końcowy	ENZ + ADT, N = 933 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 468 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*
FACT-P ogółem	-7,17 (28,29)	-9,2 (31,40)	2,04 (-0,97; 5,04), $p = 0,184$
Podskala dobrostanu fizycznego	-2,26 (7,01)	-2 (7,84)	-0,26 (-1,00; 0,49), $p = 0,499$
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	0,3 (8,57)	-0,64 (9,66)	0,94 (0,02; 1,85), $p = 0,045$
Podskala dobrostanu emocjonalnego	-0,24 (6,00)	-0,58 (6,73)	0,34 (-0,30; 0,98), $p = 0,303$

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-2,44 (8,42)	-2,57 (9,60)	0,13 (-0,78; 1,05), p = 0,774
Podskala raka gruczołu krokowego	-2,61 (9,74)	-3,32 (10,98)	0,70 (-0,35; 1,75), p = 0,189
Podskala związana z bólem	-0,93 (5,38)	-1,06 (6,13)	0,13 (-0,46; 0,71), p = 0,668

Kwestionariusz BPI-SF

Punkt końcowy	ENZ + ADT, N = 933 średnia zmiana (SD*)	PBO + ADT, N = 468 średnia zmiana (SD*)	MD (95% CI)*
Najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godz.	0,52 (3,97)	0,73 (4,76)	-0,21 (-0,71; 0,29), p = 0,4112
Średnie natężenie bólu	0,49 (3,05)	0,55 (3,46)	-0,06 (-0,43; 0,31), p = 0,7503
Średni wpływ bólu na codzienną aktywność	0,65 (3,05)	0,85 (3,46)	-0,20 (-0,57; 0,17), p = 0,2888

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane dotyczące jakości życia pochodzą z publikacji *Tombal 2019* i prezentują ocenę jakości życia z 97 tyg.

Analiza bezpieczeństwa

AEs	ENZ, N = 930		PBO, N = 465	
	wszystkie, n (%)	≥3 stopnia, n (%)	wszystkie, n (%)	≥3 stopnia, n (%)
wszystkie AEs	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
wszystkie ciężkie AEs (<i>serious</i>)	226 (24)	—	85 (18)	—
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	87 (9)	—	28 (6)	—
Es prowadzące do zgonu	32 (3)	—	3 (1)	—
Najczęstsze AEs (≥5 % pacjentów)				
zmęczenie	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
uderzenia gorąca	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
nudności	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
biegunka	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
nadciśnienie	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
upadki	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
zaparcia	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
zawroty głowy	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
ból stawów	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
astenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
zmniejszenie apetytu	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
ból pleców	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

ból głowy	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
krwimocz	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
zakażenia układu moczowego	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
spadek masy ciała	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0
zatrzymanie moczu	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
AEs o szczególnym znaczeniu				
nadciśnienie	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe*	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
zaburzenia umysłowe^	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
uszkodzenie wątroby	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
drgawki	3 (<1)	2 (<1)	0	0
zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (z ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)	0	0	0	0

*zawał serca, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, niewydolność serca;

^zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezja, choroba Alzheimera, otępienie starcza, upośledzenie umysłowe, otępienie naczyniowopochodne;

Przyczyna zgonu u chorych bez progresji radiologicznej	ENZ, N = 933, n (%)	PBO, N = 468 n (%)
ogółem	32 (3)	4 (1)
zdarzenia sercowo-naczyniowe	11 (1)	1 (<1)
zapalenie płuc	4 (<1)	0
udar	3 (<1)	0
ogólne pogorszenie stanu zdrowia	3 (<1)	1 (<1)
krwotok	2 (<1)	0
nieznana	2 (<1)	0
zakrzepica żył krezkowych	1 (<1)	0
śródmiąższowa choroba płuc	1 (<1)	0
zapalenie opłucnej	1 (<1)	0
zakażenie dróg oddechowych	1 (<1)	0
wstrząs septyczny	1 (<1)	0
nowotwór mózgu	1 (<1)	0

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

PROSPER (publikacje: *Hussain 2018, Tombal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Tombal 2018, Stockler 2018, Attard 2018*), NCT02003924; EudraCT: 2008-002782-32.

nagły zgon	1 (<1)	0
przewlekła obturacyjna choroba płuc	0	1 (<1)
rak trzustki	0	1 (<1)

Uwagi

- badanie zostało zaprojektowane przez autorów publikacji oraz pracowników sponsora;
- dane dotyczące pacjentów były zbierane na poziomie lokalnym przez badaczy, następnie były przekazywane do sponsora, który przeprowadzał ich analizę i udostępniał dane autorom publikacji;
- badanie przerywano u danego pacjenta w momencie potwierdzenia progresji radiologicznej przez niezależną centralną komisję;
 - nie traktowano izolowanego wzrostu PSA jako dostatecznego powodu do przerwania badania;
- badanie można było przerwać w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia;
- poziom błędu pierwszego typu (błąd α) dla oceny OS uzależniono od poziomu istotności statystycznej w wykazaniu różnicy między interwencją, a komparatorem dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Jeśli różnice między kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi wykazano na poziomie istotności statystycznej rzędu 0,02 to dla analizy OS przyjmowano błąd pierwszego typu rzędu 0,05;
- w publikacji nie przedstawiono wyników końcowej oceny OS, a jedynie wyniki pierwszej analizy interim (nie osiągnęła istotności statystycznej), gdyż w żadnej z grup nie zostało osiągnięta mediana OS w chwili odcięcia danych;
 - mediana czasu zgłoszenie AEs wynosiła 18 mies. w grupie ENZ oraz 11,1 mies. w grupie PBO;
- wykazano wyższość ENZ nad PBO w przypadku większości punktów końcowych, brak różnic w jakości życia oraz częstsze występowanie AEs w grupie ENZ, niż PBO;
 - w badaniu z obserwacji utracono bardzo małą liczbę pacjentów (0,2% w każdej z grup);

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	22
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	22
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	27
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności apalutamidu w leczeniu nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.....	29
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	35
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	35
Tabela 9. Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA.....	36
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	37
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	42
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badania SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	43
Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	47
Tabela 14. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	50
Tabela 15. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	51
Tabela 16. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA.....	52
Tabela 17. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu SPARTAN.....	54
Tabela 18. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	58
Tabela 19. MFS – dodatkowe analizy w podgrupach (Graff 2019, Hadaschik 2019, Saad 2019).....	62
Tabela 20. Przeżycie całkowite, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	63
Tabela 21. Pozostałe punkty oceny końcowe, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	63
Tabela 22. Ocena jakości życia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	67
Tabela 23. Ocena jakości życia na podstawie FACT-P u pacjentów z przerzutami odległymi, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	68
Tabela 24. Ocena jakości życia na podstawie FACT-P u pacjentów z progresją objawów choroby, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	69
Tabela 25. Ogólne kategorie AEs, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	71
Tabela 26. Poszczególne AEs, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	72

Tabela 27. AEs specjalnego zainteresowania, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	74
Tabela 28. AEs specjalnego zainteresowania po dodatkowym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 17 maja 2018 r.), badanie SPARTAN; APA + ADT.	75
Tabela 29. AEs prowadzące do przerwania leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.	75
Tabela 30. Inne przyczyny zakończenia leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	76
Tabela 31. AEs prowadzące do przerwania leczenia, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.	77
Tabela 32. AEs prowadzące do przerwania dawkowania, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.	77
Tabela 33. Zgony oraz poszczególne AEs prowadzące do zgonów, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT. .	79
Tabela 34. Charakterystyka metodyki badania ARN-509-001.....	81
Tabela 35. Przepływ pacjentów w badaniu ARN-509-001 (publikacja Smith 2016).	82
Tabela 36. Kryteria selekcji pacjentów do badania ARN-509-001.	83
Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu ARN-509-001.	84
Tabela 38. Wiarygodność zewnętrzna, badanie ARN-509-001.	85
Tabela 39. Opis interwencji zastosowanej w badaniu ARN-509-001.	86
Tabela 40. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu ARN-509-001.	87
Tabela 41. Odpowiedź PSA w 12, 24 i 36 tygodniu; apalutamid; badanie ARN-509-001.....	87
Tabela 42. Maksymalna odpowiedź PSA; apalutamid; badanie ARN-509-001.	88
Tabela 43. Czas do progresji PSA (TTPP); apalutamid; badanie ARN-509-001.	88
Tabela 44. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS); apalutamid; badanie ARN-509-001.	88
Tabela 45. Częstość zdarzeń niepożądanych odnotowanych u chorych w badaniu ARN-509-001.	89
Tabela 46. Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erleada (ChPL Erleada 2019).	91
Tabela 47. Badania w toku oceniające apalutamid.	95
Tabela 48. Porównanie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.	115
Tabela 49. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	118
Tabela 50. Charakterystyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej zastosowanej po zakończeniu analizowanego leczenia, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 19 maja 2017 r.	119
Tabela 51. Charakterystyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej zastosowanej po zakończeniu analizowanego leczenia, data odcięcia danych w badaniu SPARTAN: 17 maja 2018 r.	120
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	122
Tabela 53. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	127
Tabela 54. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	131
Tabela 55. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	134

Tabela 56. Definicje punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim w badaniu <i>SPARTAN</i> oraz <i>PROSPER</i>	136
Tabela 57. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie) – analiza główna.	138
Tabela 58. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie) – analiza wrażliwości.	140
Tabela 59. MFS w zależności od wyjściowej oceny w skali ECOG – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	141
Tabela 60. MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	142
Tabela 61. MFS w zależności od czasu podwojenia PSA – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	145
Tabela 62. MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	146
Tabela 63. MFS w grupie wiekowej ≥ 75 lat – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	148
Tabela 64. Przeżycie całkowite (OS) – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	150
Tabela 65. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	151
Tabela 66. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	152
Tabela 67. Czas do progresji na podstawie stężenia PSA (TTPP) – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).....	154
Tabela 68. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P, analiza główna (dane z badania <i>SPARTAN</i> dla 29 cyklu, dane z badania <i>PROSPER</i> dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.....	157
Tabela 69. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT, analiza główna (dane z badania <i>SPARTAN</i> dla 21 cyklu, dane z badania <i>PROSPER</i> dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.....	161
Tabela 70. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT, analiza główna (dane z badania <i>SPARTAN</i> dla 25 cyklu, dane z badania <i>PROSPER</i> dla 97 tyg.), porównanie pośrednie.....	165
Tabela 71. Częstość występowania AEs ogółem – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	168
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich (<i>serious</i>) AEs – zestawienie danych z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> ; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	170

Tabela 73. Częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	171
Tabela 74. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	173
Tabela 75. Częstość występowania zmęczenia – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	174
Tabela 76. Częstość występowania nadciśnienia – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	177
Tabela 77. Częstość występowania biegunki – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	179
Tabela 78. Częstość występowania nudności – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	181
Tabela 79. Częstość występowania spadku masy ciała – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	182
Tabela 80. Częstość występowania bólu stawów – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	184
Tabela 81. Częstość występowania upadków – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	185
Tabela 82. Częstość występowania zawrotów głowy – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	187
Tabela 83. Częstość występowania zaburzeń umysłowych – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	189
Tabela 84. Napady padaczkowe – zestawienie danych z badań SPARTAN i PROSPER; apalutamid vs enzalutamid (porównanie pośrednie).	191
Tabela 85. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań SPARTAN i PROSPER oraz w badaniu SPARTAN po dopasowaniu (Chowdhury 2018).	193
Tabela 86. Wyniki badania SPARTAN przed i po dopasowaniu (Chowdhury 2018).	194
Tabela 87. Wyniki analizy MAIC, APA vs ENZ (Chowdhury 2018).	195
Tabela 88. Ocena jakości życia w cyklu 21. i 25., badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.	198
Tabela 89. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	201
Tabela 90. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	202
Tabela 91. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	202
Tabela 92. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).	205
Tabela 93. Skala ECOG.	211
Tabela 94. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016, EAU 2018).	213

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	221
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	221
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	221
Tabela 98. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania SPARTAN.	222
Tabela 99. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ARN-509-001.	233
Tabela 100 Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania PROSPER.	236

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.	39
Wykres 3. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów (1), badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	60
Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od przerzutów (2), badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.....	61
Wykres 5. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego.	112
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego.	124
Wykres 7. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	132
Wykres 8. Mediana stężenia PSA w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	132
Wykres 9. Mediana czasu podwojenia PSA w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	132
Wykres 10. Odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG = 0.	133
Wykres 11. Odsetek chorych w zależności od czasu podwojenia stężenia PSA.	133
Wykres 12. Odsetek chorych nie stosujących preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych.	133
Wykres 13. Odsetek chorych rasy białej.	134
Wykres 14. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	139
Wykres 15. MFS w zależności od wyjściowej oceny sprawności w skali ECOG, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	142
Wykres 16. MFS w zależności od wyjściowego stężenia PSA, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	144
Wykres 17. MFS w zależności od czasu podwojenia PSA, wyniki z badań SPARTAN i PROSPER, wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	146

Wykres 18. MFS w zależności od stosowania preparatów zapobiegających rozwojowi zdarzeń kostnych, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	148
Wykres 19. MFS w grupie wiekowej ≥ 75 lat, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	149
Wykres 20. Ocena OS, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	151
Wykres 21. Ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	152
Wykres 22. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	154
Wykres 23. Czas do progresji na podstawie stężenia PSA, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	155
Wykres 24. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza główna, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	158
Wykres 25. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza główna różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	158
Wykres 26. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	162
Wykres 27. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	162
Wykres 28. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity), analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	166
Wykres 29. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P z podziałem na podskale, analiza wrażliwości, różnica średnich w poszczególnych badaniach, wynik porównania pośredniego APA vs ENZ.	166
Wykres 30. AEs ogółem (wszystkich stopni), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	169
Wykres 31. AEs ogółem (≥ 3 stopnia), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	169
Wykres 32. Ciężkie (<i>serious</i>) AEs, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	171
Wykres 33. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, analiza główna, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	172
Wykres 34. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, analiza wrażliwości, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	173
Wykres 35. AEs prowadzące do zgonu, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	174

Wykres 36. Częstość występowania zmęczenia (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	176
Wykres 37. Częstość występowania zmęczenia ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	176
Wykres 38. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	178
Wykres 39. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	178
Wykres 40. Częstość występowania biegunki (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	180
Wykres 41. Częstość występowania biegunki ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	180
Wykres 42. Częstość występowania nudności (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	181
Wykres 43. Spadek masy ciała (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	183
Wykres 44. Spadek masy ciała ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	183
Wykres 45. Częstość występowania bólu stawów (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	185
Wykres 46. Upadki (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	186
Wykres 47. Upadki ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	187
Wykres 48. Zawroty głowy (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	188
Wykres 49. Zawroty głowy ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	189
Wykres 50. Zaburzenia umysłowe (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	190
Wykres 51. Napady padaczkowe (wszystkie stopnie), wyniki z badań <i>SPARTAN</i> i <i>PROSPER</i> , wyniki porównanie pośredniego APA vs ENZ.	192

Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2019** ██████████ Erleada (apalutamid) w leczeniu nie-przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2019
- Alkhudair 2018** Alkhudair NA. Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Saudi Pharmaceutical Journal. [In press; available online 17 December 2018] <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.12.005>
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Attard 2018** Attard G, Saad F, Tombal BF, Hussain M, Sternberg CN, Phung D, Naidoo S, Modelska K, Reisman A, Ivanescu C, Penson DF. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (MO CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 36, NO 15_suppl (May 20 2018) 5010-5010.
- Bailar 1996** 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.
- Basch 2013** Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1193-9.
- Borno 2019** Borno HT, Small EJ. Apalutamide and its use in the treatment of prostate cancer. Future Oncol. 2019;15(6):591-599.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683-91.
- Cella 1993** Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. Journal of Clinical Oncology 1993;11(3):570-9.
- Chowdhury 2018** Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Ladouceur M, Behl AS, Liu J, Dearden L, Sermon J, Van Sanden S, Diels J. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Value in Health 2018; 21: S1-S481 (PCN37). [abstrakt + plakat doniesienia konferencyjnego]
- ChPL Erleada 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada z dnia 19 marca 2019 r. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.06.2019 r.
- Cleeland 1994** Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore. 1994;23(2):129-38.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- Clinical Study Report 2017** Clinical Study Report ARN-509-003. Aragon Pharmaceuticals. 22 September 2017. Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/rev_210951_arn-509-003_CSR_Redacted.pdf Data ostatniego dostępu: 27.03.2019 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Crawford 2018** Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, Moul JW, Higano CS, Shore N, Denis L, Iversen P, Eisenberger MA, Labrie F. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *J Urol* 2018; 200(5):956-966
- Daut 1983** 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.
- EAU 2018** European Association of Urology. Prostate Cancer. Dostęp on-line pod adresem: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1> Data ostatniego dostępu: 30.11.2018 r.
- Eble 2004** 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.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2015** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. 17 December 2015. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf Data ostatniego dostępu: 20.02.2019 r.
- EMA 2019** Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/> Data ostatniego dostępu: 01 marca 2019
- EPAR Erleada 2019** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Erleada. EMA/879617/2018. 15 November 2018. First published online 21 march 2019. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf Data ostatniego dostępu: 17.06.2019.
- EudraVigilance 2019** EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction report. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2019 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15:63.
- FAERS 2019** FDA Adverse Events Reporting System dostępne pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2019 r.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Nonmetastatic, CastrationResistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. November

2018.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM625703.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19.02.2019 r.
- FDA 2019** Prescribing information. ERLEADA (apalutamide) tablets, for oral use Initial U.S. Approval – 2018.
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.02.2018 r.
- FDA 2019a** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS).
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm#QuarterlyReports>
Data ostatniego dostępu: 14 marca 2019 r.
- Feng 2019** Feng FY, Thomas S, Gormley M, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Cheng S, Ricci DS, Rooney B, Mainwaring PN, Olmos D, Saad F, Chowdhury B, Hadaschik B, Fishbane N, Davicioni E, Liu Y, Small EJ, Smith MR. Identifying Molecular Determinants of Response to Apalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the SPARTAN Study. 2019 Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Gleason 1966** Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-8.
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Graff 2019** Graff J et. al. Metastasis-free survival (mfs) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) patients (pts) with prostate-specific antigen (psa) decline to < 0.2 ng/ml following apalutamide (apa) treatment: post hoc results from the phase 3 SPARTAN study. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Hadashik 2019** Hadaschik BA et. al. Efficacy and safety of apalutamide (apa) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) patients (pts) with or without prior radical prostatectomy (rp) and/or external radiotherapy (xrt): post hoc analysis of SPARTAN. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
- Hussain 2018** Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modolska K, Phung D, Krivoshek A, Sternberg CN. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med* 2018; 378(26):2465-2474

- Hussain 2018a** Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 6):3.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Leppert 2010** 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.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Loriot 2018** Loriot Y, Supiot S, Beauval JB, Schlurmann F, Pasticier G, Sargos P, Barthelemy P, Pignot G, Maillet D, Vincendeau S, Gross E, Ploussard G, Timsit MO, Borchiellini D. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 70:223-231
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Moul 2012** Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Invest*. 2012;30(1):1-12.
- MZ 02/04/2012** 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.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NPC 2013** National Palliative Care. Research Center 2013. Measurement and Evaluation Tools. Pain and Symptom Management.
Dostępne online pod adresem: <http://www.npcrc.org/content/25/Measurement-and-Evaluation-Tools.aspx>
Data ostatniego dostępu: 06 stycznia 2019 r.
- Parikh 2019** Parikh RB, Prasad V. Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer: Faster Drug Approvals, Better Drugs? *J Clin Oncol*. 2019;37(4):266-268.
- Rathkopf 2013** Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ et al: Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3525
- Rathkopf 2017** Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND et al: Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3544
- Saad 2018** Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet oncology* 2018; 19(10):1404-1416
- Saad 2018b** Saad F, Penson D, Attard A, Hussain M, Sternberg C, Naidoo S, Modelska K, Demirhan E, Ramaswamy K, Skaltsa K, Tombal B. MP52-19 Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER study results. *The Journal of Urology* Volume 199, Issue 4, Supplement, April

2018, Page e703

- Saad 2019** Saad F et. al. Response to apalutamide (apa) among patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) from SPARTAN by decipher genomic classifier (gc) score. *The Journal of Urology* 2019; 201(4S), e503
- Scher 2008** Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shore 2018** Shore N, Saad F, Hussain M, Fizazi K, Rathenborg P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoschik A, Sternberg CN. PD10-09 The PROSPER trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. *The Journal of Urology* Volume 199, Issue 4, Supplement, April 2018, Page e231
- Signorovitch 2010** Signorovitch JE, Wu EQ, Py AP et al. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (10): 935-945.
- Signorovitch 2012** Signorovitch JE, Sikirica V, M. Haim Erder, MH et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value in Health* 2012; 15: 940-947.
- Small 2018** Small JE, Lee JY, Lopez-Gitlitz A, Saad F, Rooney B, Hadaschik BA, Uemura H, Shu Y, Yu M, Smith MR. Prostate-specific antigen (PSA) outcomes in patients (PTS) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA): results from phase 3 SPARTAN study. *The Journal of Urology*, Vol. 199, NO 4S, Supplement, Friday, May 18, 2018, PD10-11.
- Small 2019** Small JE, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Espina BM, Shu Y, Rockoff WR, Rooney B, Londhe A, Cheng S, Smith MR. Updated Analysis of Progression-Free Survival With First Subsequent Therapy and Safety in the SPARTAN Study of Apalutamide in Patients With High-Risk Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2019 Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA.
- Smith 2016** Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, Alumkal JJ, Higano CS, Chow Maneval E, Bandekar R, de Boer CJ, Yu MK, Rathkopf DE. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in

- the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol* 2016; 70(6):963-970
- Smith 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England journal of medicine* 2018; 378(15):1408-1418
- Smith 2018a** Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, Oudard S, Feng FY, Gormley M, Ricci DS, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Small EJ. Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study. *Proceedings AACR Annual Meeting 2018, April 14-18, 2018, Chicago, IL.*
- Sternberg 2018** Sternberg C. N. 1, Fizazi K. 2, Saad F. 3, Rathenborg P. 4, Shore N. 5, Demirhan E. 6, Modelska K. 7, Phung D. 8, Krivoschik A. 9, Hussain M. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): Results from PROSPER. *Eur Urol Suppl* 2018; 17(2);e868
- Stockler 2018** Stockler MR, Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoschik A, et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Asia-pacific journal of clinical oncology* 2018; 14:53-54.
- Tombal 2018** Tombal B, Hussain M, Penson D, Attard G, Sternberg CN, Phung D, Naidoo S, Modelska K, Demirhan E, Ramaswamy K, Ivanescu C, Saad F. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Baseline data from the PROSPER trial. *Eur Urol Suppl* 2018; 17(2):e870-e871.
- Tombal 2019** Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg C N, Morlock R, Ramaswamy K, Ivanescu C, Attard G. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(4):556-569.
- URPL 2019** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępne on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl>
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2019 r.
- Wallis 2018** Wallis C J D, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasingam R, Klaassen Z. Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide. *Eur Urol Oncol* 2018; 1(3):238-241
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:79
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- WHO-UMC 2019** VigiAccess™. Upsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2019 r.
- Yu 2017** Yu E. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer, a disease state misnomer that is a seriously unmet therapeutic need
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urotoday.com/clinical-trials/from-the-editor/94634-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-a-disease-state->

[misnomer-that-is-a-seriously-unmet-therapeutic-need.html](#)

Data ostatniego dostępu: 20.02.2019 r.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów