

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]) i publikacji *Small 2019* (uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji). 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 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. 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 1. 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 <i>Small</i> 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 2. Przepływ pacjentów w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

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

Etap badania	APA + ADT	PBO + ADT
Stan populacji w momencie ostatniego odcięcia danych (1 luty 2019 r., publikacja <i>Small 2019</i>)		
Chorzy którzy zakończyli leczenie	478/806 (59,3%*)	322/401 (80,3%*)
Chorzy przechodzący z grupy placebo na apalutamid <i>open-label</i>	76/401 (19,0%*)	
Chorzy wciąż otrzymujący apalutamid <i>open-label</i>	z grupy APA+ADT: 325/806 (40,3%*) z grupy PBO+ADT (po <i>cross-over</i>): 58 [^] /76 (76,3%*)	
Chorzy otrzymujący kolejną terapię po zakończeniu leczenia w ramach badania	322/806 (40,0%*)	276/401 (68,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] spośród 76 chorych którzy przeszli z grupy placebo na leczenie apalutamidem, 18 (23,7%) przerwało leczenie po otrzymaniu apalutamidu.

Protokół próby *SPARTAN* przewidywał możliwość odślepienia 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 odślepienia badania, wymagano dodatkowej oceny medycznej celem zakwalifikowania do przejścia na leczenie APA + ADT. Decyzja o odślepieniu 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*). W publikacji *Small 2019* przedstawiono informacje o stanie badanej populacji w momencie najnowszego odcięcia danych (1 luty 2019 roku) – do tego czasu terapię zakończyło 478 (59,3%) chorych z grupy APA+ADT, oraz 322 (80,3%) z grupy PBO+ADT. Ogółem, do momentu odcięcia danych 76 (19,0%) chorych z grupy kontrolnej przeszło na terapię apalutamidem, i 58 (76,3%) wciąż otrzymywało to leczenie. Po zakończeniu terapii stosowanej w ramach badania, 322 (40,0%) chorych z grupy APA+ADT, oraz 276 (68,8%) chorych z grupy PBO+ADT otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową (szczegóły przedstawiono w rozdziale opisującym charakterystykę procedur zastosowanych w badaniu *SPARTAN*).

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 3. Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA (doniesienie konferencyjne *Small 2019*).

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%)
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.

Analogiczne dane przedstawiono również w publikacji *Small 2019*, dla najnowszej daty odcięcia danych 1 lutego 2019 roku. Dane te podsumowano w tabeli poniżej (szczegółową ocenę istotności różnic pomiędzy grupami w ryzyku przerwania leczenia z danej przyczyny przedstawiono w rozdziale oceny bezpieczeństwa „Zakończenie leczenia z innych powodów”).

Tabela 4. Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA (publikacja *Small 2019*).

Przyczyny przedwczesnego zakończenia leczenia	APA + ADT	PBO + ADT	PBO → APA
Ogółem	478/806 (59,3%*)	322/401 (80,3%*)	18/76 (23,7%*)
Progresja choroby	275 (34,2%)	238 (73,9%)	5 (6,6%)
AEs	110 (13,7%)	27 (8,4%)	6 (7,9%)
Wycofanie zgody przez pacjenta	70 (8,7%)	47 (14,6%)	5 (6,6%)
Inne	13 (1,6%)	5 (1,6%)	1 (1,3%)
Złamanie protokołu	3 (0,4%)	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Brak stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>noncompliance</i>)	7 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

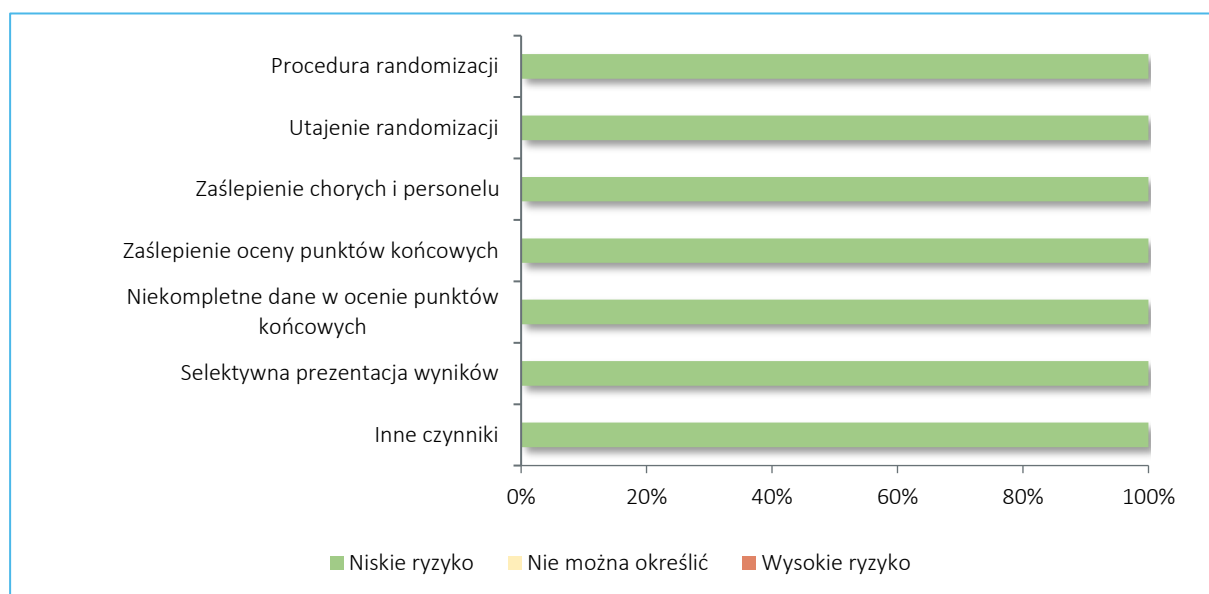
Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja 2:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego i permutacji blokowej w oparciu o czynniki stratyfikacji: wyjściowa mediana czasu podwojenia PSA (>6 miesięcy vs ≤6 miesięcy), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcie regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (NO vs N1)
Utajenie 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) przeprowadzono 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 pozytonowej tomografii emisyjnej [PET] lub USG); także ocena stężeń PSA i PFS była prowadzona w sposób zaślepiony 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 kostnych [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 ocenie próbie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podsumowuje dodatkowo poniższy wykres.

Wykres 1. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.



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

Ocenianą interwencję 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 6. 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 trwa 28 dni • Leczenie powinno być podawane do czasu wystąpienia progresji choroby określonej protokołem badania, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopasowane placebo podawane doustnie
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze ADT • Dozwolone było stosowanie interwencji związanych z leczeniem objawów miejscowych lub regionalnych 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze ADT
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • 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 7. 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) $p < 0,0001$

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803 ¹)	PBO + ADT (N = 398 ¹)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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 przerwali 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 8. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT i PBO → APA (doniesienie konferencyjne *Small 2019*).

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 w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację	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) 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
Kabazitaksel	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 przegrali 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).

Informacje odnośnie terapii stosowanej po zakończeniu ocenianego leczenia dla najbardziej aktualnego okresu obserwacji odnaleziono w publikacji *Small 2019*, z odcięciem danych 1 lutego 2019 roku. Autorzy przedstawili dane dla populacji ITT (806 vs 401 pacjentów, APA+ADT vs ADT), bez wyszczególnienia osobno grupy chorych przechodzących z placebo na apalutamid (grupa ta w momencie odcięcia danych liczyła 76 osób). Różnice w liczbie chorych, którzy otrzymali kolejną terapię przeliczano względem liczby osób przerywających leczenie stosowane w badaniu (478 vs 322 pacjentów, APA+ADT vs ADT), natomiast różnice w rodzaju stosowanej terapii przeliczano względem populacji, która otrzymywała dalsze

leczenie po zakończeniu terapii stosowanej w badaniu (322 vs 276 pacjentów, APA+ADT vs ADT). Wnioskowanie było analogiczne do tego obserwowanego w poprzednich punktach odcięcia danych. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka kolejnej terapii zastosowanej po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT (publikacja Small 2019).

Punkt końcowy	APA + ADT n/N (%*)	PBO + ADT n/N (%*)	RR (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)	RD (95% CI)* (APA + ADT vs PBO + ADT)
Data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r.				
Liczba chorych przerywających terapię analizowaną w badaniu	478/806 (59,3%)	322/401 (80,3%)	0,74 (0,69; 0,80) p < 0,0001	-0,21 (-0,26; -0,16) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Liczba chorych, którzy otrzymali zatwierdzoną w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację	322/478 (67,4%)	276/322 (85,7%)	0,79 (0,73; 0,85) p < 0,0001	-0,18 (-0,24; -0,13) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
Pierwsza zastosowana terapia, następująca po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu				
Octan abirateronu + prednizon	235/322 (73,0%)	199/276 (72,1%)	1,01 (0,92; 1,12) p = 0,8102	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8101
Enzalutamid	31/322 (9,6%)	38/276 (13,8%)	0,70 (0,45; 1,09) p = 0,1161	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1177
Docetaksel	26/322 (8,1%)	19/276 (6,9%)	1,17 (0,66; 2,07) p = 0,5829	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5800
Karboplatyna	3/322 (0,9%)	0/276 (0,0%)	6,00 (0,31; 115,71) p = 0,2351	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1392
Rad-223	1/322 (0,3%)	1/276 (0,4%)	0,86 (0,05; 13,64) p = 0,9131	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9135
Sipuleucel-T	7/322 (2,2%)	8/276 (2,9%)	0,75 (0,28; 2,04) p = 0,5735	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5761
Inne [^]	19/322 (5,9%)	11/276 (4,0%)	1,48 (0,72; 3,06) p = 0,2888	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] bikalutamid, etynyloestradiol, flutamid, cisplatyna, kabazytaksel, eksperymentalne leki przeciwnowotworowe, deksametazon.

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W próbie *SPARTAN* przedstawiono pierwszą analizę *interim* (IA1) 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. Ponadto, zidentyfikowano publikację, zawierającą aktualizację danych dotyczących przeżycia całkowitego *Small 2019*. Przedstawiono w niej wyniki drugiej zaplanowanej analizy *interim* (IA2), przeprowadzonej z datą odcięcia danych 1 lutego 2019 r. (mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 41,0 miesięcy, zaś mediana czasu trwania leczenia wynosiła 31,4 miesiąca dla chorych leczonych apalutamidem, 11,5 miesiąca dla chorych przyjmujących placebo oraz 15,0 miesięcy dla pacjentów *cross-over*). Ponieważ część pacjentów z grupy otrzymującej placebo przeszła do grupy apalutamidu (*cross-over*), przeprowadzono dodatkowe analizy, w których wyznaczano przeżycie całkowite z korektą, wykorzystując dwie metody statystyczne: cenzorowanie danych w momencie przejścia pacjentów z placebo na leczenie apalutamidem (ang. *naïve censoring*) oraz IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighted*). Pozyskane dane dotyczące przeżycia całkowitego wśród pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przeżycie całkowite, badanie *SPARTAN*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Metoda analizy	APA + ADT (N = 806)			PBO + ADT (N = 401)			HR (95% CI); p
	Mediana [miesiące]	n/N (%)	4-letnie OS, (95% CI)	Mediana [miesiące]	n/N (%)	4-letnie OS, (95% CI)	
Analiza ogólna IA1	NO	bd.	bd.	39,0	bd.	bd.	0,70 (0,47; 1,04), p = 0,07
Analiza ogólna IA2	NO	178/806 (22%)	72% (68%; 76%) ¹	NO	107/401 (27%)	65% (58%; 71%) ¹	0,75 (0,59; 0,96), p = 0,0197
Cenzorowanie w momencie przejścia pacjentów z PBO + ADT na APA + ADT	bd.	bd.	72% (68%; 76%) ¹	bd.	bd.	61% (54%; 68%) ¹	0,68 (0,54; 0,87), p = 0,0021
Analiza IPCW	bd.	bd.		bd.	bd.		0,68 (0,53; 0,87), p = 0,0024

¹ – analiza czteroletniego OS wykonana z uwzględnieniem korekty na pacjentów, którzy przeszli z grupy otrzymującej placebo do grupy leczenia apalutamidem (*cross-over*), nie określono użytej do obliczeń metody.

W momencie przeprowadzania pierwszej analizy OS (wraz z oceną MFS) mediana OS 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: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04), p = 0,07. W drugiej analizie OS, mediana czasu nie została osiągnięta w żadnej z grup. W grupie pacjentów przyjmujących apalutamid ryzyko wystąpienia zgonu było mniejsze o 25% w

stosunku do placebo w danym punkcie czasowym – HR = 0,75 (95%CI: 0,59; 0,96), $p = 0,0197$. Istotność statystyczna nie przekroczyła jednak progu ustalonego na $p = 0,0121$ przy użyciu kryteriów O’Brien-Fleminga, ocena końcowa planowana jest po wystąpieniu 427 zgonów.

W analizie ogólnej IA2 odnotowano łącznie 285 zgonów: 178 (22%) w grupie apalutamidu oraz 107 (27%) w grupie placebo. Wykonano także skorygowane oszacowania uwzględniające potencjalnie zakłócający czynnik – przejście chorych z grupy placebo na aktywną interwencję. Analizy te stanowiły: zastosowanie cenzorowania danych w momencie przejścia pacjentów z placebo na leczenie apalutamidem – HR = 0,68 (95%CI: 0,54; 0,87), $p = 0,0021$ oraz metodę IPCW – HR = 0,68 (95%CI: 0,53; 0,87), $p = 0,0024$. Dane te stanowią dodatkowe potwierdzenie wyniku głównej analizy.

Czteroletnie przeżycie chorych w analizie ogólnej wynosiło 72% (95%CI: 68%; 76%) w grupie APA + ADT oraz 65% (95%CI: 58%; 71%) w grupie PBO + ADT, natomiast po dopasowaniu względem chorych przechodzących z placebo na leczenie apalutamidem wynosiło 72% (95%CI: 68%; 76%) w grupie APA + ADT oraz 61% (95%CI: 54%; 68%) w grupie PBO + ADT.

Dodatkowo, przedstawiono analizę przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych – jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena przeżycia całkowitego, analiza w podgrupach, badanie SPARTAN (publikacja dodatkowa Small 2019); APA + ADT vs PBO + ADT.

Oceniana grupa	APA + ADT (N = 806), n/N (%)	PBO + ADT (N = 401), n/N (%)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	178/806 (22,1%)	107/401 (26,7%)	0,76 (0,60; 0,96)
Wiek			
< 65 lat	12/106 (11,3%)	11/43 (25,6%)	0,33 (0,14; 0,74)
≥ 65 lat	166/700 (23,7%)	96/358 (26,8%)	0,83 (0,65; 1,07)
Rasa			
Biała	124/524 (23,7%)	80/276 (29,0%)	0,74 (0,56; 0,98)
Czarna	9/48 (18,8%)	4/20 (20,0%)	0,94 (0,29; 3,06)
Azjatycka	15/93 (16,1%)	9/47 (19,1%)	0,82 (0,36; 1,86)
Inna	30/141 (21,3%)	14/58 (24,1%)	0,81 (0,43; 1,53)
Region			
Ameryka Północna	78/285 (27,4%)	43/134 (32,1%)	0,84 (0,58; 1,22)
Europa	79/395 (20,0%)	50/204 (24,5%)	0,73 (0,51; 1,04)
Reszta świata	21/126 (16,7%)	14/63 (22,2%)	0,66 (0,34; 1,31)
Wcześniejsza terapia hormonalna			
1	29/155 (18,7%)	21/84 (25,0%)	0,70 (0,40; 1,23)

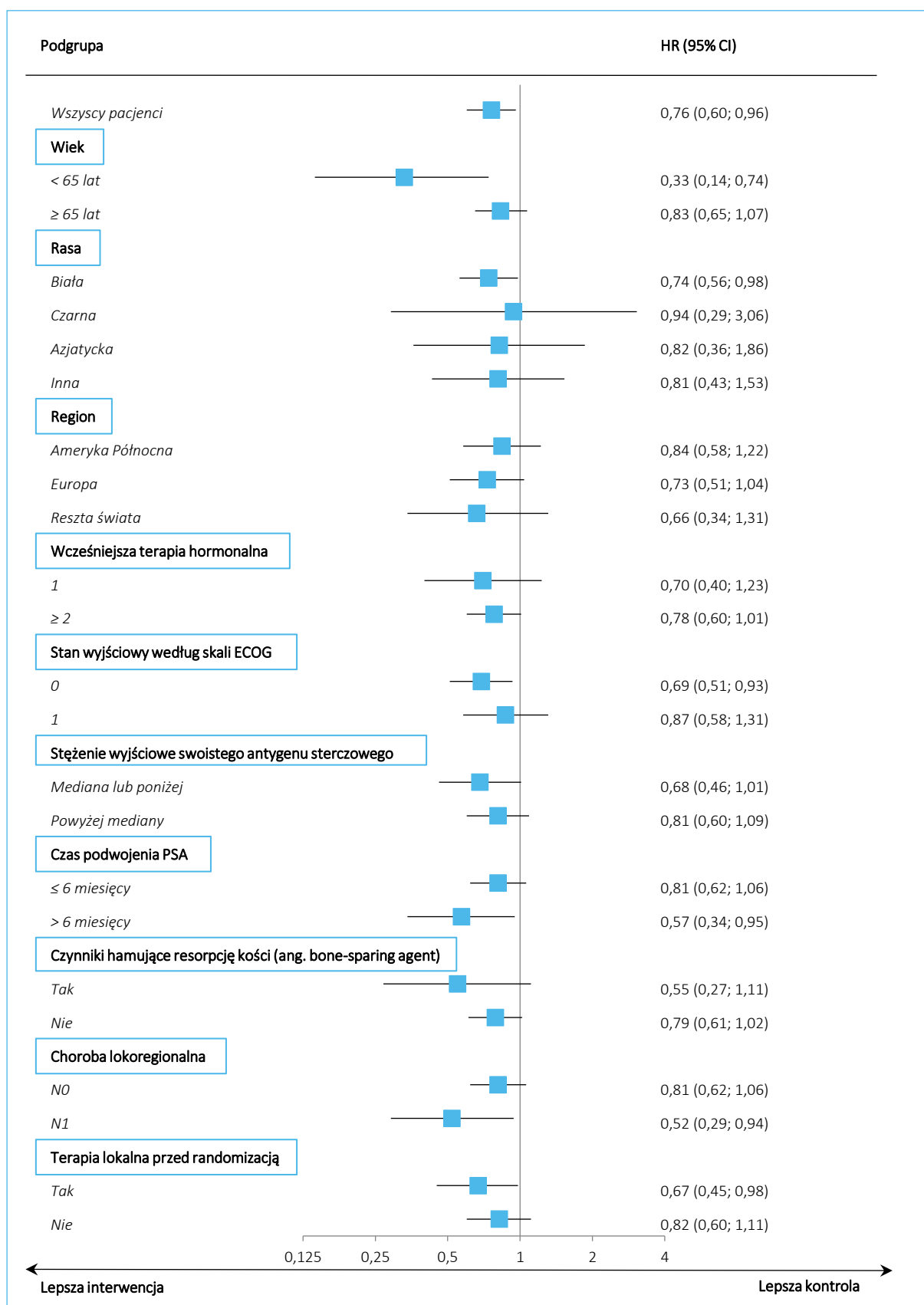
Oceniana grupa	APA + ADT (N = 806), n/N (%)	PBO + ADT (N = 401), n/N (%)	HR (95% CI)
≥ 2	149/646 (23,1%)	86/316 (27,2%)	0,78 (0,60; 1,01)
Stan wyjściowy według skali ECOG			
0	110/623 (17,7%)	72/311 (23,2%)	0,69 (0,51; 0,93)
1 ¹	68/183 (37,2%)	35/89 (39,3%)	0,87 (0,58; 1,31)
Stężenie wyjściowe swoistego antygenu sterczowego (PSA)			
Mediana lub poniżej	60/406 (14,8%)	42/198 (21,2%)	0,68 (0,46; 1,01)
Powyżej mediany	118/400 (29,5%)	65/203 (32,0%)	0,81 (0,60; 1,09)
Czas podwojenia PSA			
≤ 6 miesięcy	145/576 (25,2%)	81/284 (28,5%)	0,81 (0,62; 1,06)
> 6 miesięcy	33/230 (14,3%)	26/117 (22,2%)	0,57 (0,34; 0,95)
Czynniki hamujące resorpcję kości (ang. <i>bone-sparing agent</i>)			
Tak	18/82 (22,0%)	13/39 (33,3%)	0,55 (0,27; 1,11)
Nie	160/724 (22,1%)	94/362 (26,0%)	0,79 (0,61; 1,02)
Choroba lokoregionalna			
N0	153/673 (22,7%)	87/336 (25,9%)	0,81 (0,62; 1,06)
N1	25/133 (18,8%)	20/65 (30,8%)	0,52 (0,29; 0,94)
Terapia lokalna z intencją wyleczenia przed randomizacją (ang. <i>definitive local therapy</i>)			
Tak ²	bd.	bd.	0,67 (0,45; 0,98)
Nie	bd.	bd.	0,82 (0,60; 1,11)

¹ – w grupie pacjentów z 1 punktem w skali ECOG odnotowano medianę OS 45,7 miesiąca – dla pozostałych ocenianych podgrup, raportowano brak osiągnięcia mediany przeżycia;

² – 500 pacjentów przed udziałem w badaniu zostało poddanych radykalnej terapii lokalnej z intencją wyleczenia (406 chorych prostatektomią radykalną oraz 94 chorych pierwotnej radioterapii), u 707 nie wykonano takich procedur.

Ogółem, wpływ apalutamidu na zmniejszenie ryzyka zgonu został odnotowany spójnie we wszystkich podgrupach, a utrata istotności statystycznej w niektórych przypadkach była związana z mniejszą liczebnością podgrupy i utratą mocy statystycznej oszacowania. Istotnie większe ryzyko wystąpienia OS odnotowano względem wszystkich pacjentów – HR = 0,76 (95% CI: 0,60; 0,96), u pacjentów poniżej 65 roku życia – HR = 0,33 (95% CI: 0,14; 0,74), u przedstawicieli rasy białej – HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98) oraz u pacjentów z oceną sprawności fizycznej 0 punktów w skali ECOG – HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93). Ponadto, znamienne statystycznie różnice wystąpiły u chorych, wśród których czas podwojenia stężenia PSA wynosił więcej niż 6 miesięcy – HR = 0,57 (95% CI: 0,34; 0,95), a także u pacjentów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych (stopień N1) – HR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,94) oraz u tych, którzy przeszli określoną terapią lokalną przed randomizacją – HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,98).

Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, badanie SPARTAN (publikacja dodatkowa *Small 2019*)

5.4.3 Pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności klinicznej

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 12. 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	data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	NO	0,44 (0,29; 0,66)**
	data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r. ³	NO	0,60 (0,45; 0,80)***
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 $\geq 50\%$ 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*
>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*

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
	APA + ADT (N = 806)	PBO + ADT (N = 401)	
Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby			
data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.	NO	39,0	0,49 (0,36; 0,66), p < 0,0001²
data odcięcia danych: 17 maja 2018 r. ⁶	NO	39,3	0,50 (0,39; 0,63), p < 0,0001
data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r. ⁷	55,6	43,8	0,55 (0,45; 0,68), 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;

*** istotność statystyczna nie była oceniana, ponieważ wartość p dla oceny OS nie przekroczyła założonej granicy w testach hierarchicznych;

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 publikacji uzupełniającej *Small 2019* – podano w niej także liczbę pacjentów z obu grup, poddanych chemioterapii, odpowiednio 115/806 (14%) w grupie APA + ADT oraz 82/401 (20%) w grupie PBO + ADT;

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;

6 dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019*;

7 dane z publikacji uzupełniającej *Small 2019* – podano w niej także liczbę pacjentów, którzy doświadczyli wtórnej progresji choroby, odpowiednio 228/806 (28%) pacjentów leczonych apalutamidem oraz 149/401 (37%) pacjentów przyjmujących placebo.

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 **odpowieź 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 cytotoksycznej**, z uwagi na to, że zgodnie z założeniami hierarchicznego szacowania istotności punktów końcowych, 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] w dniu odcięcia danych 19 maja 2017 r. oraz 0,60 [95% CI: 0,45; 0,80] w dniu odcięcia danych 1 lutego 2019 r.). W publikacji uzupełniającej *Small 2019* podano oszacowane 4-letnie przeżycie chorych bez zdarzeń rozpoczęcia chemioterapii, który wynosił 80% (95% CI: 76%; 84%) w grupie leczonej apalutamidem oraz 73% (95% CI: 67%–78%) w grupie przyjmującej placebo.

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 miesięcy): HR = 0,49 (95% CI: 0,36; 0,66) i HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,63) (dla obu dat odcięcia danych, $p < 0,0001$). W publikacji uzupełniającej *Small 2019* raportowano medianę czasu do wystąpienia tego zdarzenia, odpowiednio 55,6 miesięcy dla pacjentów leczonych apalutamidem oraz 43,8 miesięcy dla chorych przyjmujących placebo, różnica była istotna statystycznie – HR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,68), $p < 0,0001$. Oszacowane 4-letnie przeżycie bez zdarzeń PFS2 wynosił 64% (95% CI: 59%; 68%) w grupie APA + ADT oraz 45% (95% CI: 38%–52%) w grupie PBO + ADT.

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.

5.5 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 13. 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.

Ponadto, odnaleziono dodatkową publikację *Small 2019*, prezentującą ocenę bezpieczeństwa z uwzględnieniem dalszych obserwacji – dodatkowe dane uzyskane po 20,7 miesiąca analiz. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 31,4 (zakres 0,1-62,5) miesiąca w grupie apalutamidu oraz 11,5 (zakres 0,1-37,2) miesiąca w grupie placebo. Zaktualizowane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ogólne kategorie AEs, badanie SPARTAN, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Ogólne AEs ¹	APA + ADT (N = 803) ; PBO + ADT (N = 398) ; n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
AEs ogółem				
Jakikolwiek stopień nasilenia	781 (97,3%)	373 (93,7%)	1,04 (1,01; 1,07) p = 0,0093	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 29 (17; 111) p = 0,0085

Ogólne AEs ¹	APA + ADT (N = 803) ; n (%)	PBO + ADT (N = 398) ; n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
3-4 stopień nasilenia	426 (53,1%)	146 (36,7%)	1,45 (1,25; 1,67) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	269 (33,5%)	99 (24,9%)	1,35 (1,11; 1,64) p = 0,0030	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (8; 31) p = 0,0016
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	109 (13,6%)	29 (7,3%)	1,86 (1,26; 2,76) p = 0,0018	0,06 (0,03; 0,10) NNH = 16 (11; 36) p = 0,0004
AEs prowadzące do zgonu	17 (2,1%)	2 (0,5%)	4,21 (0,98; 18,14) p = 0,0536	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0091

¹ – poszczególne zdarzenia były odnotowywane jednokrotnie u każdego z pacjentów, niezależnie od tego ile razy u wystąpiły u jednego pacjenta;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie większe w grupie chorych leczonych apalutamidem, zarówno w przypadku jakichkolwiek zdarzeń – RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), p = 0,0093, NNH = 29 (95% CI: 17; 111), jak i tych w 3 lub 4 stopniu nasilenia – RR = 1,45 (95% CI: 1,25; 1,67), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 10). Ciężkie AEs występowały częściej w grupie APA + ADT z istotnym statystycznie ryzykiem – RR = 1,35 (95% CI: 1,11; 1,64). p = 0,0030, NNH = 12 (95% CI: 8; 31). Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych również występowało istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych apalutamidem – RR = 1,86 (95% CI: 1,26; 2,76), p = 0,0018, NNH = 16 (95% CI: 11; 36). W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.2 AEs występujące u ≥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 15. Poszczególne AEs, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

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)*
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%); bd.	1 (0,3%); bd.	4,46 (0,57; 35,09) p = 0,1553	0,01 (0,00; 0,02) 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 badania 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).

Dodatkowo, w publikacji uzupełniającej *Small 2019* przedstawiono dane z uwzględnieniem dalszych obserwacji pacjentów – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 16. Poszczególne AEs, badanie *SPARTAN*, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Ogólne AEs ¹	APA + ADT (N = 803); n (%)	PBO + ADT (N = 398); n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek stopień nasilenia				
Zmęczenie	256 (31,9%)	85 (21,4%)	1,49 (1,21; 1,85) p = 0,0002	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 19) p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	222 (27,6%)	83 (20,9%)	1,33 (1,06; 1,65) p = 0,0127	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 58) p = 0,0084

Ogólne AEs ¹	APA + ADT (N = 803); n (%)	PBO + ADT (N = 398); n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	178 (22,2%)	61 (15,3%)	1,45 (1,11; 1,88) p = 0,0063	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (9; 44) p = 0,0033
Upadki (ang. <i>fall</i>)	168 (20,9%)	38 (9,5%)	2,19 (1,57; 3,05) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15) NNH = 9 (7; 14) p < 0,0001
Nudności	155 (19,3%)	63 (15,8%)	1,22 (0,93; 1,59) p = 0,1454	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1309
Bóle stawów	154 (19,2%)	33 (8,3%)	2,31 (1,62; 3,30) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15) NNH = 10 (7; 15) p < 0,0001
Spadek masy ciała	149 (18,6%)	26 (6,5%)	2,84 (1,91; 4,23) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001
Bóle pleców	129 (16,1%)	61 (15,3%)	1,05 (0,79; 1,39) p = 0,7418	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7398
Uderzenia gorąca	121 (15,1%)	34 (8,5%)	1,76 (1,23; 2,53) p = 0,0021	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (10; 36) p = 0,0005
3-4 stopień nasilenia				
Zmęczenie	6 (0,7%)	1 (0,3%)	2,97 (0,36; 24,62) p = 0,3122	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2083
Nadciśnienie tętnicze	129 (16,1%)	49 (12,3%)	1,30 (0,96; 1,77) p = 0,0885	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0733
Biegunka	10 (1,2%)	2 (0,5%)	2,48 (0,55; 11,26) p = 0,2399	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1595
Upadki	21 (2,6%)	3 (0,8%)	3,47 (1,04; 11,56) p = 0,0428	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 54 (31; 214) p = 0,0088
Nudności	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Bóle stawów	3 (0,4%)	0 (0,0%)	3,47 (0,18; 67,09) p = 0,4097	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2008
Spadek masy ciała	12 (1,5%)	1 (0,3%)	5,95 (0,78; 45,58) p = 0,0862	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0122
Bóle pleców	10 (1,2%)	6 (1,5%)	0,83 (0,30; 2,26) p = 0,7094	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7178
Uderzenia gorąca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ – poszczególne zdarzenia były odnotowywane jednokrotnie u każdego z pacjentów, niezależnie od tego ile razy u wystąpiły u jednego pacjenta.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych w grupie leczonych apalutamidem w dowolnym stopniu nasilenia odnotowywano częściej w grupie APA + ADT. Z istotnie większym ryzykiem odnotowano wystąpienie zmęczenia – RR = 1,49 (95% CI: 1,21; 1,85), p = 0,0002, NNH = 10 (95% CI: 7; 19), nadciśnienia tętniczego – RR = 1,33 (95% CI: 1,06; 1,65), p = 0,0127, NNH = 15 (95% CI: 9; 58)

oraz biegunki – RR = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,88), $p = 0,0063$, NNH = 15 (95% CI: 9; 44). Ponad dwukrotnie, istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie pacjentów leczonych apalutamidem dotyczyło upadków – RR = 2,19 (95% CI: 1,57; 3,05), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 14), bólu stawów – RR = 2,31 (95% CI: 1,62; 3,30), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 15) oraz spadku masy ciała – RR = 2,84 (95% CI: 1,91; 4,23), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 12). Ponadto, wśród chorych leczonych apalutamidem istotnie częściej odnotowywano uderzenia gorąca – RR = 1,76 (95% CI: 1,23; 2,53), $p = 0,0021$, NNH = 16 (95% CI: 10; 36).

W przypadku analizy poszczególnych AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia istotne różnice między grupami odnotowano jedynie dla zdarzeń upadków pacjentów – RR = 3,47 (95% CI: 1,04; 11,56), $p = 0,0428$, NNH = 54 (95% CI: 31; 214).

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 17. AEs specjalnego zainteresowania, badanie SPARTAN; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	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)*
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

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)*
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.

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 18. 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.

Ponadto, w publikacji uzupełniającej *Small 2019*, w tabeli poniżej przedstawiono dane z uwzględnieniem dalszych obserwacji pacjentów (data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r.).

Tabela 19. AEs specjalnego zainteresowania po dodatkowym okresie obserwacji, badanie *SPARTAN*, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803); n (%); liczba zdarzeń (zdarzenia/100 pacjento-lat)	PBO + ADT (N = 398); n (%); liczba zdarzeń (zdarzenia/100 pacjento-lat)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek stopień nasilenia				
Wysypka	207 (25,8%); 372 (20,2)	23 (5,8%); 36 (8,1)	4,46 (2,95; 6,75) p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,24) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Upadki (<i>falls</i>)	168 (20,9%); 233 (12,6)	38 (9,5%); 43 (9,6)	2,19 (1,57; 3,05) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15) NNH = 9 (7; 14) p < 0,0001
Złamania	138 (17,2%); 181 (9,8)	30 (7,5%); 37 (8,3)	2,28 (1,57; 3,32) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 17) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	79 (9,8%); 105 (5,7)	8 (2,0%); 10 (2,2)	4,89 (2,39; 10,03) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,10) NNH = 13 (10; 19) p < 0,0001
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	2 (0,2%); 2 (0,1)	0 (0,0%); 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				
Wysypka	42 (5,2%); 49 (2,7)	1 (0,3%); 1 (0,2)	20,82 (2,88; 150,70) p = 0,0026	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (16; 30) p < 0,0001
Upadki (<i>falls</i>)	21 (2,6%); 22 (1,2)	3 (0,8%); 3 (0,7)	3,47 (1,04; 11,56) p = 0,0428	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 54 (31; 214) p = 0,0088
Złamania	35 (4,4%); 37 (2,0)	4 (1,0%); 4 (0,9)	4,34 (1,55; 12,12) p = 0,0051	0,03 (0,02; 0,05) NNH = 30 (20; 62) p = 0,0001
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%); 0 (0,0)	0 (0,0%); 0 (0,0)	-	-
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	0 (0,0%); 0 (0,0)	0 (0,0%); 0 (0,0)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, wszystkie z raportowanych AEs występowały częściej w grupie apalutamidu. W przypadku AEs o jakimkolwiek stopniu nasilenia, z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie pacjentów przyjmujących apalutamid odnotowano: wysypkę – RR = 4,46 (95% CI: 2,95; 6,75), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 7), upadki – RR = 2,19 (95% CI: 1,57; 3,05), p < 0,0001, NNH = 9 (95% CI: 7; 14), złamania – RR = 2,28

(95% CI: 1,57; 3,32), $p < 0,0001$, NNH = 11 (95% CI: 8; 17) oraz niedoczynność tarczycy – RR = 4,89 (95% CI: 2,39; 10,03), $p < 0,0001$, NNH = 13 (95% CI: 10; 19). Spośród AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4 jako znamienne statystycznie odnotowano wysypkę – RR = 20,82 (95% CI: 2,88; 150,70), $p = 0,0026$, NNH = 21 (95% CI: 16; 30), upadki – RR = 3,47 (95% CI: 1,04; 11,56), $p = 0,0428$, NNH = 54 (95% CI: 31; 214) oraz złamania – RR = 4,34 (95% CI: 1,55; 12,12), $p = 0,0051$, NNH = 30 (95% CI: 20; 62).

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), $p = 0,0384$.

Tabela 20. 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) $p = 0,1933$	0,01 (0,00; 0,02) $p = 0,0839$
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.

Tabela 21. 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
	data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r. ²	275 (34,2%)	238 (73,9%) ³	0,46 (0,41; 0,52) p < 0,0001	-0,40 (-0,45;-0,34) NNT = 3 (3; 3) 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
	data odcięcia danych: 1 lutego 2019 r. ²	70 (8,7%)	47 (14,6%) ³	0,60 (0,42; 0,84) p = 0,0035	-0,06 (-0,10;-0,02) NNT = 18 (10; 65) p = 0,0077

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane z doniesienia konferencyjnego *Small 2019*;² dane z publikacji uzupełniającej *Small 2019*;³ ponieważ badacze w opisie przyczyn zakończenia leczenia nie brali pod uwagę pacjentów, którzy przeszli z placebo na leczenie apalutamidem (przyczyny dla tej grupy przedstawiono osobno), liczebność grupy placebo podana w publikacji *Small 2019* wynosiła 322 pacjentów.

Częstość zakończenia leczenia była znamienne niższa w grupie apalutamidu, zarówno z powodu progresji choroby – RR = 0,37 (95% CI: 0,31; 0,43), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 4), jak i wycofania zgody – RR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97), p = 0,0334, NNT = 28 (95% CI: 15; 1190). Wyniki były istotne także po dłuższym okresie obserwacji, zarówno w dniu odcięcia danych 17 maja 2018 r.: RR = 0,46 (95% CI: 0,40; 0,53), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 4) dla zakończenia leczenia z powodu progresji choroby i RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,95), p = 0,0235, NNT = 25 (95% CI: 13; 289) dla wycofania zgody, jak i przy odcięciu danych 1 lutego 2019 r.: RR = 0,46 (95% CI: 0,41; 0,52), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 3) dla zakończenia leczenia z powodu progresji choroby oraz RR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,84), p = 0,0035, NNT = 18 (95% CI: 10; 65) dla wycofania zgody.

Dodatkowo, w publikacji uzupełniającej *Small 2019* raportowano całkowitą liczbę pacjentów, którzy w dniu odcięcia danych 1 lutego 2019 r. zakończyli leczenie, wraz z pozostałymi powodami – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Pozostałe przyczyny zakończenia leczenia, badanie SPARTAN, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; APA + ADT vs PBO + ADT.

Zakończenie leczenia z powodu	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 322)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	478 (59,5%)	322 (100,0%)	0,60 (0,56; 0,63) p < 0,0001	-0,40 (-0,44; -0,37) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
AEs	110 (13,7%)	27 (8,4%)	1,63 (1,09; 2,44) p = 0,0163	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 19 (11; 69) p = 0,0068
Inne	13 (1,6%)	5 (1,6%)	1,04 (0,37; 2,90) p = 0,9363	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9358
Złamanie protokołu	3 (0,4%)	3 (0,9%)	0,40 (0,08; 1,98) p = 0,2615	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3335
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0,08 (0,00; 1,67) p = 0,1033	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2100
Brak stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>non-compliance</i>)	7 (0,9%)	0 (0,0%)	6,03 (0,35; 105,20) p = 0,2183	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0307

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie w grupie przyjmującej placebo wyniósł 100% (badacze nie brali pod uwagę 76 pacjentów, którzy przeszli z placebo na leczenie apalutamidem). Ryzyko zakończenia leczenia w grupie apalutamidu, w porównaniu do grupy kontrolnej było istotnie statystycznie niższe – RR = 0,60 (95% CI: 0,56; 0,63), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 3). Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było natomiast istotnie wyższe w grupie pacjentów leczonych apalutamidem – RR = 1,63 (95% CI: 1,09; 2,44), p = 0,0163, NNH = 19 (95% CI: 11; 69).

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 grupami. 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 23. 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 24. 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) p = 0,4437	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4000
Krwiomocz	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

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 moczowego (<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 i jelit	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,25 (0,02; 2,72) p = 0,2541	0,00 (-0,01; 0,00) 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
Bezsenna	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,10 (0,00; 2,06) p = 0,1356	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2143

Punkt końcowy	APA + ADT (N = 803)	PBO + ADT (N = 398)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 25. 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) p = 0,8073	0,00 (0,00; 0,01) 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.

5.5.9 AEs występujące u pacjentów, którzy przeszli z placebo na leczenie apalutamidem

Dodatkowo, w publikacji uzupełniającej *Small 2019* zamieszczono częstość występowania AEs w poszczególnych kategoriach u pacjentów, którzy przeszli z terapii placebo na terapię apalutamidem (grupa *cross-over*). Mediana czasu leczenia wynosiła 15,0 (zakres 1,0-16,9) miesięcy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ogólne kategorie AEs, badanie *SPARTAN*, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; grupa *cross-over*.

	Ogólne AEs	PBO → APA (N = 76), n (%)
AEs ogółem	Jakikolwiek stopień nasilenia	65 (85,5%)
	3-4 stopień nasilenia	24 (31,6%)
	Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	12 (15,8%)
	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	8 (10,5%)
	AEs związane ze zgonem	2 (2,6%)

Ogółem, w przypadku pacjentów, którzy zaprzestali stosowania placebo na rzecz aktywnego leczenia apalutamidem, zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia odnotowano u 85,5% pacjentów, natomiast w 3 lub 4 stopniu nasilenia – u 31,6%. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,8% chorych, natomiast 10,5% z powodu AEs zakończyło leczenie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 2,6% pacjentów.

W grupie *cross-over* wyszczególniono także poszczególne zdarzenia niepożądane, które odnotowano u więcej niż 15% pacjentów otrzymujących apalutamid – zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Poszczególne AEs odnotowane wśród pacjentów po przejściu na aktywną interwencję (*cross-over*), badanie *SPARTAN*, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; grupa *cross-over*.

Ogólne AEs	PBO → APA, n (%); (N = 76)
Jakikolwiek stopień nasilenia	
Zmęczenie	11 (14,5%)
Nadciśnienie tętnicze	7 (9,2%)
Biegunka	9 (11,8%)
Upadki (ang. <i>fall</i>)	5 (6,6%)
Nudności	4 (5,3%)
Bóle stawów	7 (9,2%)
Spadek masy ciała	7 (9,2%)

Ogólne AEs	PBO → APA, n (%); (N = 76)
Bóle pleców	7 (9,2%)
Uderzenia gorąca	6 (7,9%)
3-4 stopień nasilenia	
Zmęczenie	1 (1,3%)
Nadciśnienie tętnicze	4 (5,3%)
Biegunka	1 (1,3%)
Upadki (ang. <i>fall</i>)	0 (0,0%)
Nudności	0 (0,0%)
Bóle stawów	1 (1,3%)
Spadek masy ciała	1 (1,3%)
Bóle pleców	0 (0,0%)
Uderzenia gorąca	0 (0,0%)

W przypadku AEs występujących u co najmniej 15% chorych bez względu na stopień nasilenia najczęściej odnotowywano zmęczenie (14,5%) oraz biegunkę (11,8%), natomiast najczęściej odnotowywanym zdarzeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia było nadciśnienie tętnicze (5,3%).

Dodatkowo, w publikacji *Small 2019* zamieszczono informacje o AEs specjalnego zainteresowania w grupie *cross-over* – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. AEs specjalnego zainteresowania, badanie *SPARTAN*, publikacja uzupełniająca *Small 2019*; grupa *cross-over*.

Punkt końcowy	PBO → APA (N = 76); n (%); liczba zdarzeń (zdarzenia/100 pacjento-lat)
Jakikolwiek stopień nasilenia	
Wysypka	15 (19,7%); 23 (26,9)
Upadki (<i>falls</i>)	5 (6,6%); 6 (7,0)
Złamania	4 (5,3%); 11 (12,9)
Niedoczynność tarczycy	2 (2,6%); 2 (2,3)
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	0 (0,0%); 0 (0,0)
3-4 stopień nasilenia	
Wysypka	2 (2,6%);

Punkt końcowy	PBO → APA (N = 76); n (%); liczba zdarzeń (zdarzenia/100 pacjento-lat)
	3 (3,5)
Upadki (<i>falls</i>)	0 (0,0%); 0 (0,0)
Złamania	2 (2,6%); 5 (5,8)
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%); 0 (0,0)
Napady padaczkowe (<i>seizures</i>)	0 (0,0%); 0 (0,0)

Spośród AEs specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia najczęściej odnotowywano wysypkę (19,7%), zaś najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami w 3 lub 4 stopniu nasilenia była wysypka (2,6%) oraz złamania (2,6%).

14 Załączniki

14.1 Apalutamid + ADT vs enzalutamid + ADT – porównanie pośrednie

14.1.6 Porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC) – Chowdhury 2019

W wyniku wyszukiwania odnaleziono opracowanie *Chowdhury 2019* (publikacje *Chowdhury 2019*, *Chowdhury 2019a* oraz doniesienie i plakat *Chowdhury 2018*), przedstawiające porównanie pośrednie z dopasowaniem (analiza MAIC) apalutamidu z enzalutamidem. Wyniki tego opracowania przedstawiono uzupełniająco, celem odniesienia się do wyników porównania pośredniego metodą Buchera. W analizie *Chowdhury 2019* 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 uśredniają 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 2019* indywidualne dane z poziomu pacjenta dla próby *SPARTAN* wazono 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 29. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań *SPARTAN* i *PROSPER* oraz w badaniu *SPARTAN* po dopasowaniu (*Chowdhury 2019*).

Element charakterystyki	<i>PROSPER</i> N = 1401	<i>SPARTAN</i> przed dopasowa- aniem 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
ECOG 1 [%]	0,19	0,23	0,19
Wynik w punktacji Gleasona 2-4	0,02	0,02	0,02

Element charakterystyki	PROSPER N = 1401	SPARTAN przed dopasowa- niem N = 1207	SPARTAN po dopasowaniu N = 1171
Wynik w punktacji Gleasona 5-7	0,54	0,55	0,54
Wynik w punktacji Gleasona 8-10	0,44	0,44	0,44
Przebyte 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 głównych 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), choć autorzy przedstawili również wynik przy uwzględnieniu definicji z próby SPARTAN. 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. Przedstawiono również analogiczne wyniki próby PROSPER.

Tabela 30. Wyniki badania SPARTAN przed i po dopasowaniu (Chowdhury 2018, Chowdhury 2019, Chowdhury 2019a).

Parametr	SPARTAN przed dopasowaniem, N = 1207	PROSPER, N = 1401	SPARTAN po dopasowaniu, N = 1171
MFS (definicja PROSPER) HR (95% CI)	0,27 (0,22; 0,33), p < 0,001	bd.	0,26 (0,21; 0,33), p < 0,001
MFS (definicja SPARTAN) HR (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35), p < 0,001	bd.	0,28 (0,23; 0,35), p < 0,001
OS HR (95% CI)	0,70 (0,47; 1,04), p < 0,001	bd.	0,62 (0,41; 0,94), p < 0,001
FACT-P ¹ średnia zmiana (95% CI)	3,34 (-0,23; 6,91)	2,03 (-0,97; 5,04)	3,53 (-0,18; 7,24)
FACT-G średnia zmiana (95% CI)	2,52 (-0,22; 5,26)	1,24 (-1,05; 3,52)	2,87 (0,01; 5,73)
podskala raka gruczołu krokowego (PCS) ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,81 (-0,46; 2,07)	0,70 (-0,35; 1,75)	0,90 (-0,42; 2,21)

Parametr	SPARTAN przed dopasowaniem, N = 1207	PROSPER, N = 1401	SPARTAN po dopasowaniu, N = 1171
podskala dobrostanu fizycznego (PWB) ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,83 (-0,00; 1,66)	-0,26 (-1,00; 0,49)	0,86 (0,00; 1,71)
podskala dobrostanu społecznego (SWB) ¹ średnia zmiana (95% CI)	1,47 (0,36; 2,58)	0,93 (0,02; 1,85)	1,53 (0,38; 2,69)
podskala dobrostanu funkcjonalnego (FWB) ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,76 (-0,37; 1,89)	0,13 (-0,78; 1,05)	0,98 (-0,20; 2,15)
podskala dobrostanu emocjonalnego (EWB) ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,50 (-0,31; 1,31)	0,34 (-0,30; 0,98)	0,44 (-0,40; 1,27)
podskala bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego (PCSP) ¹ średnia zmiana (95% CI)	0,87 (0,14; 1,60)	0,13 (-0,46; 0,71)	0,76 (0,00; 1,52)
FAPSI średnia zmiana (95% CI)	0,92 (-0,00; 1,85)	0,44 (-0,37; 1,25)	0,92 (-0,04; 1,89)
FACT-TOI średnia zmiana (95% CI)	1,87 (-0,72; 4,47)	0,75 (-1,45; 2,94)	2,00 (-0,69; 4,70)

1 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;

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*).

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 31. Wyniki analizy MAIC, APA vs ENZ (Chowdhury 2018, Chowdhury 2019, Chowdhury 2019a).

Parametr	APA vs ENZ
MFS (definicja PROSPER), HR (95% CI), Pr(HR<1)	0,91 (0,68; 1,22), 73,6%
MFS (definicja SPARTAN), HR (95% CI), Pr(HR<1)	0,97 (0,72; 1,29), 59,6%
OS, HR (95% CI), Pr(HR<1)	0,77 (0,46; 1,30), 83,5%
FACT-P ¹ , średni wynik (95% CI), Pr(MD>0)	1,50 (-3,27; 6,27), 73,1%

Parametr	APA vs ENZ
FACT-G, średni wynik (95% CrI), Pr(MD >0)	1,62 (-2,03; 5,28), 80,7%
podskala raka gruczołu krokowego (PCS) ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,20 (-1,48; 1,88), 59,0%
podskala dobrostanu fizycznego (PWB) ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	1,12 (-0,01; 2,25), 97,3%
podskala dobrostanu społecznego (SWB) ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,60 (-0,87; 2,07), 78,7%
podskala dobrostanu funkcjonalnego (FWB) ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,85 (-0,64; 2,34), 86,7%
podskala dobrostanu emocjonalnego (EWB) ¹ , średnia zmiana (95% CrI), Pr(MD >0)	0,10 (-0,96; 1,15), 57,0%
podskala bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego (PCSP) 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%. Podobne wyniki uzyskano w analizie z oryginalną definicją MFS z badania SPARTAN.

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:

- pomimo zmniejszenia ryzyka wystąpienia czynników zakłócających (*bias*) poprzez zastosowanie dopasowania wciąż istnieje ryzyko tego typu błędów wynikające z nieuwzględnionych/nieocenianych charakterystyk pacjentów;
- różnice pomiędzy badaniami mogły wpływać na różnice w obserwowanym przeżyciu całkowitym – na przykład, 75,8% chorych w badaniu *SPARTAN* otrzymało octan abirateronu jako kolejną terapię, podczas gdy w badaniu *PROSPER* taką terapię otrzymywało 38% pacjentów;
- obserwacja w kierunku oceny OS jest obecnie wciąż prowadzona w obu opisywanych badaniach, a przedstawiona ocena dotyczy wstępnych analiz przeżycia w obu próbach

W publikacji *Chowdhury 2019a* przedstawiono również wyniki analizy MAIC dla wybranych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa. Dane przed i po dopasowaniu z badania *SPARTAN*, oraz dane z badania *PROSPER* (odsetek pacjentów z danym AEs) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki badania *SPARTAN* w zakresie oceny bezpieczeństwa przed i po dopasowaniu (*Chowdhury 2019a*).

Parametr	SPARTAN przed dopasowaniem		PROSPER		SPARTAN po dopasowaniu	
	APA+ADT (N = 803)	PBO+ADT (N = 398)	ENZ+ADT (N = 930)	PBO+ADT (N = 465)	APA+ADT (N = 781)	PBO+ADT (N = 387)
Jakiegokolwiek AEs, %	96,5%	93,2%	86,9%	77,4%	96,3%	94,0%
SAEs, %	24,8%	23,1%	24,3%	18,3%	23,7%	22,3%
Zmęczenie, %	30,4%	21,1%	32,6%	13,8%	32,0%	21,4%
Uderzenia gorąca, %	14,1%	8,5%	13,0%	7,7%	14,1%	9,1%
Nudności, %	18,1%	15,8%	11,4%	8,6%	17,3%	16,0%
Biegunka, %	20,3%	15,1%	9,8%	9,7%	20,8%	14,2%
Nadciśnienie tętnicze, %	24,8%	19,8%	11,9%	5,2%	24,1%	20,3%
Upadki, %	15,6%	9,0%	11,4%	4,1%	15,1%	8,3%
Zawroty głowy, %	9,3%	6,3%	9,8%	4,3%	10,2%	5,9%
Zmniejszenie apetytu, %	12,3%	8,8%	9,6%	3,9%	12,0%	9,7%
Ból stawów, %	15,9%	7,5%	8,4%	6,9%	15,9%	7,4%
Astenia, %	11,1%	8,3%	8,8%	6,0%	12,0%	7,8%
Ból głowy, %	9,5%	6,3%	9,1%	4,5%	9,4%	6,7%

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była zbliżona przed i po dopasowaniu w ramach analizy MAIC. Ogółem, odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *SPARTAN* przed dopasowaniem wnosił 96,5% w grupie APA+ADT oraz 93,2% w grupie PBO+ADT, natomiast po dopasowaniu – 96,3% oraz 94,0%. W przypadku SAEs, analogiczne wartości wyniosły 24,8% i 23,1% przed dopasowaniem, oraz 23,7% oraz 22,3% po dopasowaniu.

Wyniki porównania pośredniego MAIC dla porównania apalutamidu z enzalutamidem w zakresie oceny bezpieczeństwa podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy MAIC dla oceny bezpieczeństwa, APA vs ENZ (*Chowdhury 2019a*).

Parametr	APA vs ENZ OR (95% CrI); Pr(OR < 1)
Jakiegokolwiek AEs, %	0,86 (0,44; 1,67); 66,9%
SAEs, %	0,76 (0,50 ; 1,14) ; 90,9%
Zmęczenie, %	0,57 (0,37; 0,88); 99,5%

Parametr	APA vs ENZ OR (95% CrI); Pr(OR < 1)
Uderzenia gorąca, %	0,91 (0,51; 1,64); 62,2%
Nudności, %	0,80 (0,48; 1,35); 80,0%
Biegunka, %	1,57 (0,94; 2,62); 4,3%
Nadciśnienie tętnicze, %	0,50 (0,29; 0,87); 99,2%
Upadki, %	0,65 (0,34; 1,25); 90,3%
Zawroty głowy, %	0,75 (0,37; 1,52); 79,1%
Zmniejszenie apetytu, %	0,48 (0,25; 0,95); 98,3%
Ból stawów, %	1,91 (1,04; 3,53); 1,8%
Astenia, %	1,07 (0,57; 2,01); 41,9%
Ból głowy, %	0,68 (0,34; 1,36); 86,7%

W większości analizowanych przypadków, szansa pojawienia się określonego zdarzenia niepożądanego była podobna w grupie otrzymującej apalutamid, oraz w grupie otrzymującej enzalutamid. W przypadku zdarzeń niepożądanych takich jak zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz zmniejszenie apetytu odnotowano istotne statystycznie różnice, świadczące o zmniejszeniu szansy wystąpienia danego zdarzenia po stronie apalutamidu, odpowiednio OR = 0,57 (95% CrI: 0,37; 0,88), OR = 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87) oraz OR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,95). Z kolei szansa wystąpienia bólu stawów była niemal dwukrotnie wyższa po stronie apalutamidu, a obserwowane różnice wobec grupy enzalutamidu były znamienne statystycznie: OR = 1,91 (95% CrI: 1,04; 3,53).

Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia efektu wskazującego na korzyść apalutamidu (OR < 1) zaobserwowano dla oceny nadciśnienia tętniczego (99,2%), zmniejszenia apetytu (98,3%), zmęczenia (99,5%) oraz oceny szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (90,9%). Z kolei najniższe prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnego efektu po stronie apalutamidu obserwowano dla biegunki (4,3%) oraz bólu stawów (1,8%).