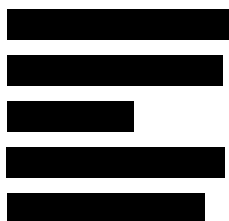


ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



DAROLUTAMID (NUBEQA) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ NIEPRZERZUTOWEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO, Z DUŻYM RYZYKIEM WYSTĄPIENIA PRZERZUTÓW



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 czerwca 2020 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, kwalifikacja badań, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, dyskusja

[REDACTED]

kwalifikacja badań, ekstrakcja wyników badań pierwotnych, porównanie pośrednie, charakterystyka badań włączonych, badania w toku, poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

ekstrakcja wyników badań pierwotnych

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	16
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	16
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	16
3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	16
3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	18
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
3.3.1. Strategia wyszukiwania.....	18
3.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	19
3.4. Selekcja badań klinicznych	20
3.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	20
3.5.1. Badania pierwotne	20
3.5.2. Opracowania wtórne	21
3.6. Ekstrakcja danych	21
3.7. Analiza statystyczna.....	21
3.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	21
3.7.2. Porównanie pośrednie	22
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	24
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	27
5.1. Badanie dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT	27
5.2. Badanie dla porównania APA +ADT vs PLC + ADT	31
5.1. Analiza homogeniczności.....	33
5.1.1. Metodyka	33
5.1.2. Populacja	34
5.1.3. Schemat leczenia.....	35

5.1.4.	Definicje punktów końcowych	36
5.1.5.	Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	38
5.1.6.	Podsumowanie	39
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	41
6.1.	Porównanie DAR + ADT vs PLC + ADT	41
6.1.1.	Skuteczność.....	41
6.1.2.	Bezpieczeństwo	53
7.	PORÓWNANIE POŚREDNIE DAR + ADT vs APA + ADT – ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE	60
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	68
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	70
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	73
11.	OGRANICZENIA.....	76
12.	DYSKUSJA	78
13.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	82
28.	BIBLIOGRAFIA	83
29.	SPIS TABEL	85
30.	SPIS RYSUNKÓW	88
ANEKS A.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	89
A.1.	Strategia wyszukiwania badań.....	89
A.1.1.	Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych.....	89
A.1.2.	Dodatkowe źródła danych.....	90
A.1.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	90
ANEKS B.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	94
ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	101
C.1.	Badania pierwotne	101
C.2.	Opracowania wtórne	108
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	109
D.1.	Porównanie DAR + ADT vs PLC + ADT	109
D.1.1.	Analiza wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS).....	109
D.1.2.	Wyniki analizy w podgrupach dla MFS.....	110
D.1.3.	Wyniki analizy w podgrupach dla OS.....	111
D.1.4.	Bezpieczeństwo	112

D.2. Porównanie APA + ADT vs PLC + ADT	113
D.2.1. Skuteczność.....	113
D.2.2. Bezpieczeństwo	116
D.3. Porównanie DAR + ADT vs APA + ADT	120
D.3.1. Skuteczność.....	120
D.3.2. Bezpieczeństwo	121
ANEKS E. WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO DAR I APA SKORYGOWANEGO DOBOREM POPULACJI (MAIC)	123
ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU	127
ANEKS G. KWESTIONARIUSZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 128	
G.1. FACT-P	128
G.2. BPI-SF	128
G.3. EQ-5D	128
G.1. EORTC-QLQ-PR25.....	129
ANEKS H. FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	130
H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	130
H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	131
H.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	135
H.3.1. Formularz AMSTAR II	135
H.3.2. Przykładowa ocena AMSTAR II	138
ANEKS I. FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA.....	139
I.1. Formularz do charakterystyki badań	139
I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	140
I.3. Formularz do oceny danych ciągłych.....	141

Indeks skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (<i>Area Under the Curve</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (<i>Credible Interval</i>)
DAR	Darolutamid
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
ENZ	Enzalutamid
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IRT	Technologia interaktywnej odpowiedzi (<i>Interactive Response Technology</i>)
IS	Istotność statystyczna
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)

MedDRA	Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (<i>Metastasis-Free Survival</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
nmCRPC	Nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not Reached</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PSA	Swoisty antygen gruczołu krokowego (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PSADT	Czas podwojenia PSA (<i>PSA Doubling Time</i>)
QD	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

- RD** Różnica ryzyka
(*Risk Difference*)
- RoB2** Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration
(*Risk of Bias version 2*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- RWD** Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej
(*Real World Data*)
- SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)
- SSE** Objawowe zdarzenie kostne
(*Symptomatic Skeletal Event*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT), umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DAR dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) względem ADT. Ponadto poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego DAR + ADT względem apalutamidu (APA) dodanego do ADT. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR + ADT względem ADT oraz APA + ADT, a także badań porównawczych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 969 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT, w tym 1 RCT dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT (ARAMIS) oraz 1 RCT dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT (SPARTAN). Odnaleziono ponadto 5 przeglądów systematycznych uwzględniających ocenianą interwencję, nie odnaleziono natomiast badań oceniających efektywność rzeczywistą DAR + ADT.

Badania ARAMIS i SPARTAN to randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych, obejmujące pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów, określonym jako czas podwojenia stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSADT) ≤ 10 mies. W badaniu ARAMIS ocenianą interwencję stanowił DAR w dawce dobowej 1200 mg, a w pracy SPARTAN – APA w dawce 240 mg QD. W obu badaniach wszyscy pacjenci, którzy nie zostali poddani uprzednio obustronnej orchidektomii kontynuowali ADT w postaci agonisty lub antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę. Oceniane schematy były przyjmowane do momentu wystąpienia progresji radiologicznej, wycofania zgody lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu pracach było przeżycie wolne od przerzutów (MFS), a analizę zaplanowano w momencie uzyskania określonej liczby zdarzeń. W badaniu ARAMIS uczestniczyło 1509 pacjentów, a w badaniu SPARTAN 1207 chorych. Pomimo podobieństwa metodycznego obu prac, w ramach oceny homogeniczności stwierdzono istotne rozbieżności pod względem charakterystyki populacji oraz udostępniania pacjentom informacji o poziomie PSA. W badaniu ARAMIS, w przeciwieństwie do badania

SPARTAN, pacjenci otrzymywali informacje o poziomie PSA, co skutkowało tendencją do przerywania terapii w momencie wzrostu PSA, jeszcze przed wystąpieniem przerzutu. Wydaje się, że różnice pomiędzy badaniami ARAMIS i SPARTAN w tym zakresie, mogły mieć istotny wpływ na uzyskiwane wyniki, zwłaszcza w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, co uwidoczniło się dużą różnicą w efektach zdrowotnych pomiędzy grupami referencyjnymi obu prac. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) uznano za niezasadne, a ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR + ADT względem APA + ADT przeprowadzono metodą jakościową.

■ Wyniki porównania DAR + ADT względem PLC + ADT

Analiza skuteczności

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie badania ARAMIS wykazano, że schemat DAR + ADT w porównaniu do schematu PLC + ADT w populacji pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów istotnie statystycznie wydłuża:

- medianę czasu przeżycia wolnego od przerzutów (40,4 mies. vs 18,4 mies. HR = 0,41 [0,34; 0,50]; p < 0,001),
- przeżycie całkowite (HR = 0,69 [0,53; 0,88]; p = 0,003),
- czas do progresji bólu (HR = 0,65 [0,53; 0,79]; p < 0,001),
- czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej:
 - analiza okresowa HR = 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,001,
 - analiza ostateczna HR = 0,58 [0,44; 0,76]; p < 0,001),
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego,
 - analiza okresowa HR = 0,43 [0,22; 0,84]; p = 0,01,
 - analiza ostateczna HR = 0,48 [0,29; 0,82]; p = 0,005).

Dodanie DAR do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano natomiast istotne korzyści w stosunku do terapii PLC + ADT odnoszące się do wydłużenia czasu do pogorszenia objawów raka gruczołu krokowego (FACT-P PCS: HR = 0,80 [0,70; 0,91]; p = 0,0005) oraz objawów ze strony układu moczowego (EORTC-QLQ-PR25: HR = 0,64 [0,54; 0,76]; p < 0,01).

Wyniki pozostałych eksploracyjnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie wolne od progresji, czas do progresji PSA, odpowiedź PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem gruczołu krokowego, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, również wskazują na przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT, potwierdzając tym samym korzyści płynące ze stosowania terapii DAR + ADT w populacji chorych z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy ostatecznej dotyczącej bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badania ARAMIS, wskazują, że schemat DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT zwiększa ryzyko:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 1,08 [1,03; 1,14]; NNH = 15 [9; 40]);
- zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ogółem (RR = 1,21 [1,004; 1,47]; NNH = 21 [11; 443]);
- zmęczenia (RR = 1,59 [1,15; 2,19]; NNH = 20 [12; 56]); EAIR / 100 pts: 8,3 vs 7,4);
- wysypki (RR = 2,90 [1,22; 6,93]; NNH = 48 [28; 151]); EAIR / 100 pts: 2,0 vs 1,0);
- choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. lub 4. (RR = 5,52 [1,29; 23,60]; NNH = 61 [37; 163]).

Ponadto wyniki analizy pierwotnej wskazują, że terapia DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT zwiększa ryzyko:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,36 [1,12; 1,66]; NNH = 13 [8; 35]);
- bólu kończyn (RR = 1,77 [1,05; 2,99]; NNH = 39 [21; 234]; EAIR / 100 pts: 4,1 vs 3,2);
- bólów mięśniowo-szkieletowych (RR = 1,95 [1,005; 3,80]; NNH = 52 [27; 489]; EAIR / 100 pts: 2,8 vs 1,9).

■ Wyniki porównania DAR + ADT względem APA + ADT

Zestawienie jakościowe wyników badań ARAMIS (DAR + ADT) i SPARTAN (APA + ADT) wskazuje, że obie terapie w porównaniu z PLC + ADT w sposób istotny statystycznie poprawiają:

- przeżycie wolne od przerzutów:
 - HR_{DAR + ADT vs PLC + ADT} = 0,41 [0,34; 0,50] (analiza bez cenzurowania) i 0,36 [0,29; 0,44] (analiza z cenzurowaniem danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji);
 - HR_{APA + ADT vs PLC + ADT} = 0,28 [0,23; 0,35];
- przeżycie wolne od progresji:
 - HR_{DAR + ADT vs PLC + ADT} = 0,38 [0,32; 0,45];
 - HR_{APA + ADT vs PLC + ADT} = 0,29 [0,24; 0,36].

W badaniu ARAMIS, w analizie ostatecznej dla OS, przeprowadzonej po wystąpieniu 254 zdarzeń, wykazano ponadto, że stosowanie DAR + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego względem PLC + ADT (HR = 0,69 [0,53; 0,88]; p = 0,003). W pracy SPARTAN w drugiej analizie okresowej (przeprowadzonej po zbliżonej do badania ARAMIS liczbie zdarzeń – 285), różnica w OS pomiędzy APA + ADT i PLC + ADT nie osiągnęła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności dla analizy *superiority* (HR = 0,75 [0,59; 0,96]; p = 0,0197). Niemniej w analizie ostatecznej badania SPARTAN, przeprowadzonej po wystąpieniu 428 zdarzeń, również wykazano, że stosowanie APA + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego względem PLC + ADT (HR = 0,78 [0,64; 0,96]; p = 0,0161).

Zarówno stosowanie DAR + ADT, jak i APA + ADT związane było ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w stopniu 3. i 4., a uwzględniając rodzaj dolegliwości – obie terapie częściej powodowały wysypkę, zmęczenie oraz bóle kończyn. Dodatkowo, w grupie DAR + ADT częściej niż w grupie PLC + ADT raportowano wystąpienie choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. lub 4., natomiast w grupie APA + ADT częściej występowały bóle stawów, uderzeń gorąca, biegunka, upadki i złamania, zmniejszenia masy ciała, niedoczynność tarczycy oraz świąd.

■ Wnioski końcowe

Dodanie DAR do ADT w populacji pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów pozwala na poprawę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od przerzutów, przeżycia wolnego od progresji, a także przyczynia się do wydłużenia czasu do progresji bólu, czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego. Dodanie DAR do ADT związane jest ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych w stosunku do PLC + ADT, przy czym nie przekłada się to negatywnie na jakość życia chorych.

W analizie porównawczej wykazano, że zarówno DAR, jak i APA w terapii skojarzonej z ADT posiadają udowodniony wpływ na poprawę przeżycia wolnego od przerzutów, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Populacja (P)
Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC) , z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja (I)
DAR w dawce 600 mg BID dodane do terapii deprivacji androgenów (ADT) Schemat leczenia jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla Nubeqa.
Komparatory (C)
<ul style="list-style-type: none"> • ADT (±PLC) • Apalutamid (APA) w dawce 240 mg/dobę (+ADT)

Punkty końcowe (O)

- **Skuteczność:**

- przeżycie wolne od przerzutów (MFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- czas do progresji bólu;
- czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego (SSE);
- czas do progresji PSA;
- odpowiedź PSA;
- czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty;
- czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej;
- jakość życia;

- **Bezpieczeństwo:**

- zdarzenie niepożądane ogółem, w tym:
 - ciężkie;
 - w stopniu 3 i wyższym;
 - prowadzące do zaprzestania terapii;
 - związane z leczeniem
 - zgon
- szczegółowe zdarzenia niepożądane: zmęczenie, wysypka, nadciśnienie, uderzenia gorąca, ból stawów, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, upadki, zmniejszenie masy ciała, złamania, niedoczynność tarczycy, hipercholesterolemia, hipertrigliceridemia, zaburzenia smaku, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, świąd, skurcze mięśni, drgawki,
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny, wzrost AST.

Metodyka badań (S)

- Randomizowane badania kliniczne
- Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej
- Przeglądy systematyczne

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nubeqa [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Interwencja

DAR w postaci tabletek przyjmowany w dawce 600 mg BID, co odpowiada całkowitej dobowej dawce 1200 mg; w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej deprywacji androgenów (ADT) w przypadku pacjentów niepoddanych obustronnej orchidektomii.

Schemat leczenia jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla Nubeqa [4].

Komparatory

- ADT w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej, z ewentualnym zastosowaniem placebo (PLC), celem zaślepienia podawania DAR;
- Apalutamid (APA) w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, tj. 240 mg/dobę w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niepoddanych obustronnej orchidektomii [5].

Punkty końcowe

Skuteczność:

- przeżycie wolne od przerzutów (MFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- czas do progresji bólu;
- czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego (SSE);
- czas do progresji PSA;
- odpowiedź PSA;
- czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty;
- czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej;
- jakość życia;

Bezpieczeństwo:

- zdarzenie niepożądane ogółem, w tym:
 - ciężkie;
 - w stopniu 3 i wyższym;
 - prowadzące do zaprzestania terapii;
 - związane z leczeniem;
 - zgon;
- szczegółowe zdarzenia niepożądane (ogółem i w stopniu 3/4):
 - zmęczenie, wysypka, nadciśnienie, uderzenia gorąca, ból stawów, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, upadki, zmniejszenie masy ciała, złamania, niedoczynność tarczycy, hipercholesterolemia, hipertrigliceridemia, zaburzenia smaku, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, świąd, skurcze mięśni, drgawki;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ogółem i w stopniu 3/4):
 - zmniejszenie liczby neutrofilii;
 - zwiększenie stężenia bilirubiny;
 - wzrost aminotransferazy asparaginianowej (AST).

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące DAR (+ADT) względem ADT (\pm PLC);
- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, umożliwiające przeprowadzenie porównania DAR względem APA w sposób bezpośredni lub pośredni (z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną).

Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo DAR względem komparatorów, tj. ADT lub APA w codziennej praktyce klinicznej (*real world data*, RWD).

Pozostałe kryteria włączenia

W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań, w tym raporty z badań klinicznych.

3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Dodatkowo za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano:

- badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski,
- przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Nie zawężano również wyszukiwania do słów

kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

3.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne (*European Association of Urology*, *American Urological Association*, *American Association for Cancer Research*, *Canadian Urological Association*, *Genitourinary Cancers Symposium* (przez: ASCO Meeting Library), *Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium* (przez: ASCO Meeting Library), ISPOR Europe),
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 25 lutego 2020 r., a przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 05 czerwca 2020 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A.1.

3.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■).

3.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

3.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [6].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność grup, wiek, odsetek pacjentów rasy białej, wcześniejsze leczenie, mediana czasu od diagnozy, obecność patologicznych węzłów chłonnych, stężenie PSA w surowicy, PSADT, stężenie testosteronu, ECOG, stosowanie preparatów zapobiegających zdarzeniom kostnym, wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie I.1.

3.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [7]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.3.

3.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MMa) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks I.2 i I.3). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (EŁ).

3.7. Analiza statystyczna

3.7.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci median, a także hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Dla wybranych punktów końcowych (tj. MFS i OS) prezentowano także raportowane przez autorów badania estymowane wskaźniki przeżycia / braku zdarzenia odczytane z krzywej Kapłana-Meiera (KM).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań

bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3.7.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego DAR + ADT vs APA + ADT została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem DAR + ADT vs APA + ADT zostało przeprowadzone metodą Büchera [8]. Interwencję ocenianą DAR + ADT i komparator APA + ADT porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (PLC + ADT), wyznaczając HR/RR lub MD wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków DAR + ADT vs APA + ADT.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$ ($\underline{W_p}$) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych

wzorów: $\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki HR z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach, a także wyniki RR i MD będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 969 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 70 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania opisane w 11 publikacjach (Tabela 2), w tym: 1 badanie eksperymentalne dla DAR (ARAMIS) oraz 1 badanie eksperymentalne dla APA (SPARTAN). Odnaleziono również 4 przeglądy systematyczne. Ponadto zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne zawierające porównanie pośrednie DAR i APA z dopasowaniem danych metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*). Opracowanie to nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, niemniej z uwagi iż zawarto w nim dodatkowe informacje na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa DAR i APA, jego wyniki, w celach uzupełniających, zaprezentowano w aneksie (Aneks E).

Dnia 05 czerwca 2020 roku przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego odnaleziono 3 dodatkowe publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy, w tym po 1 publikacji dodatkowej do badań ARAMIS (Fizazi 2020) i SPARTAN (Small 2020) w postaci abstraktów konferencyjnych i posterów oraz 1 przegląd systematyczny (Hird 2020). Dodatkowo zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (Jiang 2020) zawierające porównanie pośrednie bezpieczeństwa DAR i APA z dopasowaniem danych metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*), które co prawda nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, niemniej w celach uzupełniających jego wyniki zaprezentowano w aneksie (Aneks E).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

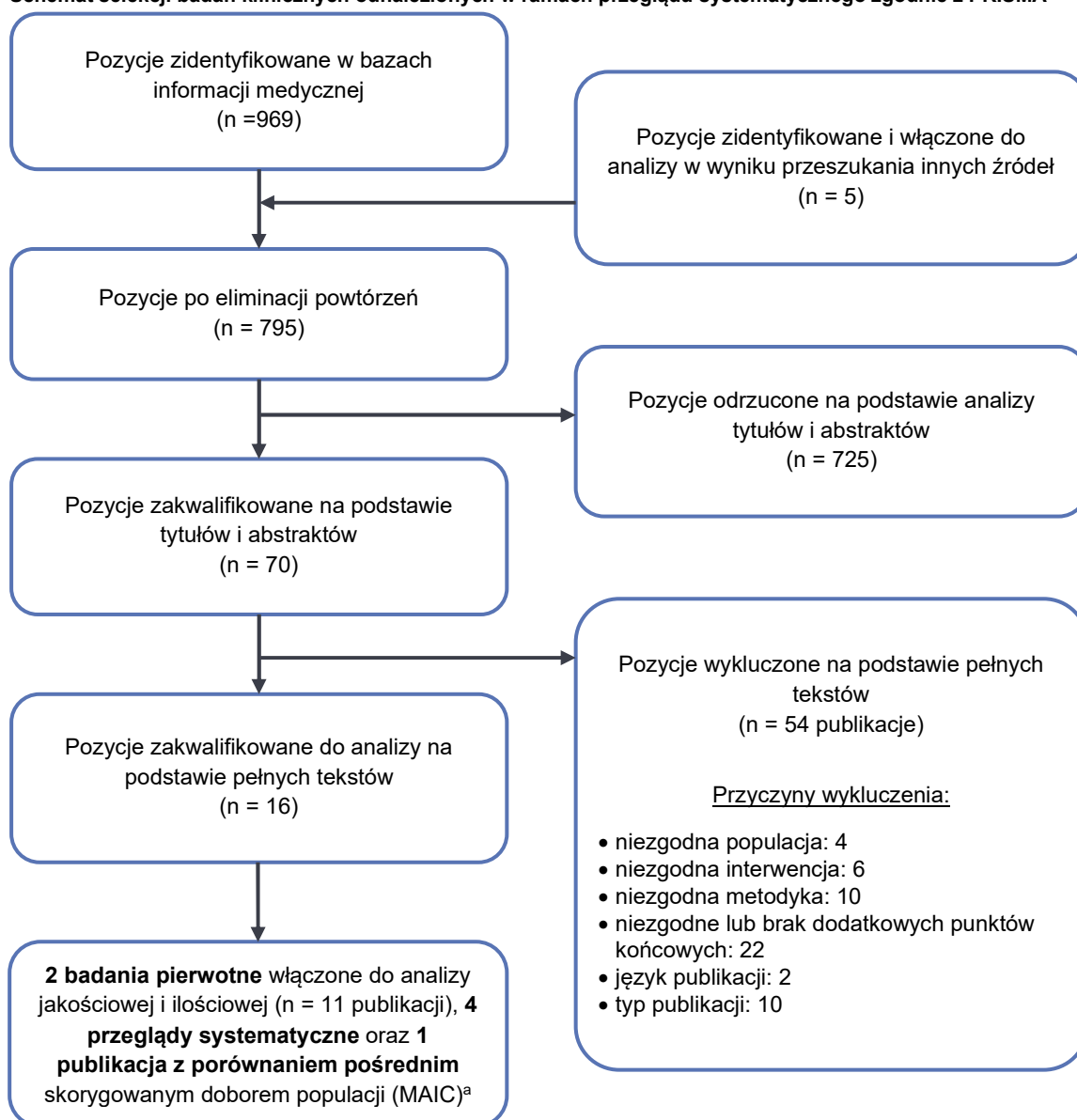
Tabela 2.
Badania pierwotne włączone do analizy

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
ARAMIS	DAR + ADT vs PLC + ADT	Fizazi 2019a	Publikacja główna	[9]
		Fizazi 2019b	Abstrakt konferencyjny prezentujący dodatkowe wyniki dla jakości życia	[10]
		Shore 2019	Publikacja dodatkowa prezentująca dane dotyczące kointerwencji opisanych w charakterystyce badania	[11]
		Fizazi 2020*	Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy ostatecznej dla OS	[12]
		Raport EMA dla Nubeqa	Przegląd badań dla DAR na potrzeby rejestracji	[13]

Badania włączone	Interwencja	Publikacja	Szczegóły	Ref.
		Raport FDA dla Nubeqa	Przegląd badań dla DAR na potrzeby rejestracji	[14]
		Dane otrzymane od zamawiającego		
SPARTAN	APA + ADT vs PLC + ADT	Smith 2018	Publikacja główna	[15]
		Small 2019	Publikacja prezentująca wynik OS dla mediany okresu obserwacji 41,0 mies.	[16]
		Saad 2018	Publikacja prezentująca wyniki jakości życia	[17]
		Small 2020*	Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy ostatecznej dla OS	[18]
		Raport EMA dla Erleada	Przegląd badań dla APA na potrzeby rejestracji	[19]
		Raport FDA dla Erleada	Przegląd badań dla APA na potrzeby rejestracji	[20]

* Publikacje odnalezione w wyniku przeszukania aktualizacyjnego.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



a) W publikacji Chowdhury 2019 przeprowadzono porównanie pośrednie DAR vs. APA. Wyniki porównania zostały przedstawione w aneksie. Schemat selekcji aktualny na dzień 25 lutego 2020 roku. W ramach przeszukania aktualizacyjnego z dnia 05 czerwca 2020 roku odnaleziono **4 publikacje**, które włączono do analizy. **Finalnie w analizie uwzględniono 20 publikacji.**

5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

5.1. Badanie dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT

Badanie **ARAMIS (NCT02200614)** to randomizowana, wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiena próba kliniczna (III faza) przeprowadzona w układzie grup równoległych, ukierunkowana na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DAR dodanego do standardowej ADT względem PLC dodanego do ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.). Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania kwalifikowano mężczyzn w wieku co najmniej 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego. Pacjentów włączano do badania, jeśli stwierdzono u nich 3 wzrosty stężenia PSA, po osiągnięciu najniższego poziomu (nadir), w oznaczeniach przeprowadzanych w co najmniej 1-tygodniowych odstępach w trakcie terapii ADT. Dodatkowo w czasie skringingu stężenie PSA musiało wynosić ≥ 2 ng/ml, a stężenie testosteronu w surowicy nie mogło być wyższe niż określone jako kastracyjne (< 50 ng/dl). Pacjenci kwalifikujący się do badania musieli być w stopniu sprawności 0–1 ocenianej w skali ECOG. Do badania nie włączano pacjentów, u których stwierdzono chorobę w stadium przerzutowym w badaniu obrazowym lub w wywiadzie. Dopuszczano natomiast włączanie pacjentów z obecnością miednicznych węzłów chłonnych o średnicy < 2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty. Wcześniejsza chemioterapia lub immunoterapia stanowiła kryterium wykluczające z udziału w badaniu.

W badaniu ARAMIS w wyniku randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 2:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion, tj. DAR lub PLC. Do grupy DAR + ADT zakwalifikowano 955 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej – 554 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów (Tabela 5).

DAR przyjmowany był w dawce 600 mg BID w postaci dwóch tabletek (300 mg każda) wraz z posiłkiem. Pozostali pacjenci w analogicznym schemacie otrzymywali identycznie wyglądające PLC. W celu zapewnienia kastracyjnego stężenia testosteronu pacjenci, którzy nie przeszli uprzednio obustronnej orchidektomii kontynuowali ADT (agonistami/antagonistami GnRH). Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia do momentu uzyskania całkowitej liczby zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zgodnie z protokołem po 385 zdarzeniach). Po tym czasie pacjentom stosującym DAR zapewniono możliwość kontynuowania terapii w ramach otwartej próby, a chorzy z grupy PLC (po zmianie protokołu) mogli rozpocząć leczenie DAR lub otrzymać inne dodatkowe leczenie według uznania badacza. Interwencje były stosowane w schemacie ciągłym do czasu wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej jako potwierdzona w badaniu obrazowym obecność przerzutu odległego, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania zgody.

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive Response Technology, IRT*) metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją w zależności od PSADT (>6 mies. vs ≤6 mies.) oraz stosowania preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kosztownych (tak vs nie). Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia oraz personel sponsora.

Pacjenci oraz badacze przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania nie byli świadomi stosowanej interwencji, niemniej znane im były wyniki dotyczące stężenia PSA, które w badaniu nie podlegały zaślepieniu. Na prośbę amerykańskiej agencji FDA sponsor badania przedstawił szczegółową analizę danych pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu z uwzględnieniem danych dotyczących zmiany stężenia PSA. Analiza wykazała zwiększoną utratę z badania pacjentów ze wzrostem stężenia PSA bez dowodów na obecność przerzutu w grupie stosującej PLC (24,5%) w porównaniu z grupą otrzymującą DAR (9,2%). Spośród chorych z grupy PLC, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu, u blisko 80% obserwowano wzrost PSA w stosunku do wartości nadir. Z kolei w grupie DAR wzrost stężenia PSA wystąpił u 47% chorych przerywających przedwcześnie terapię (Tabela 3).

Tabela 3.
Analiza danych dotyczących stężenia PSA u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu

	DAR + ADT [n/N (%)]	PLC + ADT [n/N (%)]
Zaprzestanie stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu	188/955 (19,7%)	175/554 (31,6%)
Procentowy wzrost PSA od wartości nadir	88/188 (46,8%)	136/175 (77,7%)
>0 do <25%	13/88 (14,8%)	5/136 (3,7%)
≥25 do <50%	7/88 (8,0%)	13/136 (9,6%)
≥50 do 100%	8/88 (9,1%)	30/136 (22,1%)
≥100% do 150%	11/88 (12,5%)	16/136 (11,8%)
≥150%	49/88 (55,7%)	72/136 (52,9%)
Wzrost stężenia PSA od wartości nadir [ng/ml]	88/188 (46,8%)	136/175 (77,7%)
>0 do <3	35/88 (39,8%)	17/136 (12,5%)
≥3 do <12	19/88 (21,6%)	43/136 (31,6%)
≥12 do <37	17/88 (19,3%)	36/136 (26,5%)
≥37	17/88 (19,3%)	40/136 (29,4%)

Dane z Raportu FDA dla Nubeqa

Badanie zaprojektowano do wykazania przewagi (*superiority*) terapii skojarzonej DAR + ADT nad schematem PLC + ADT. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) definiowany jako czas od randomizacji do stwierdzenia przerzutu odległego w badaniu obrazowym lub zgon z dowolnej przyczyny. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji bólu, czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia

kostnego (SSE) oraz czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Ponadto oceniano również inne eksploracyjne punkty końcowe, w tym jakość życia oraz bezpieczeństwo. Analizę wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), natomiast bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT).

Zgodnie z protokołem analizę główną badania planowano po uzyskaniu 385 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego, ostatecznie została ona przeprowadzona z datą odcięcia 3 września 2018 roku po wystąpieniu 437 zdarzeń MFS (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.). Opóźnienie przeprowadzenia analizy głównej wynikało z oczekiwania na zatwierdzenie zmiany w protokole, przez co uzyskano większą niż zakładano liczbę zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Niemniej w badaniu przeprowadzono analizę wrażliwości, z punktem odcięcia dla 385 zdarzeń, której wyniki były zgodne z analizą pierwotną. Dodatkowo przedstawiono analizę dla daty odcięcia 15 listopada 2019 r. stanowiącą analizę ostateczną dla OS przeprowadzoną po wystąpieniu 254 zgonów (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.).

Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach, co oznacza, że badanie ARAMIS **cechuje się wysoką jakością metodyczną**, a uzyskane w nim wyniki można uznać jako wiarygodne (Tabela 4). Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks B; Aneks C.1).

Tabela 4.
Podsumowanie oceny wiarygodności badania ARAMIS (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
ARAMIS	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie; **NJ** – niejasne, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

Tabela 5.
Wyjściowa charakterystyka populacji badania ARAMIS

ARAMIS		
Faza badania	III	
Okres obserwacji	Analiza główna po 437 zdarzeniach dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Data odcięcia dla analizy głównej: 3 września 2018 r.; mediana okresu obserwacji 17,9 mies. (okres leczenia 14,8 mies. dla DAR i 11,0 mies. dla PLC) Data odcięcia dla analizy ostatecznej dla OS: 15 listopada 2019 r., mediana okresu obserwacji 29,1 mies. (okres leczenia 25,8 mies. dla DAR, 11,6 mies. dla PLC, 11,0 mies. dla grupy <i>cross-over</i> PLC → DAR)	
Cecha populacji	DAR (+ADT)	PLC (+ADT)
Liczba pacjentów	955	554

ARAMIS			
Wiek w latach, mediana	74	74	
Mediana czasu od diagnozy	86,2 mies.	84,2 mies.	
Czas podwojenia PSA, mediana	4,4 mies.	4,7 mies.	
ECOG	0	68%	71%
	1	32%	29%
Schemat leczenia	DAR – 600 mg (2 tabletki 300 mg) BID lub PLC BID w skojarzeniu z ADT Terapia kontynuowana była do momentu wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej jako pojawienie się 1 lub więcej zmian w kościach potwierdzonych badaniem radiologicznym lub obecności przerzutów w odległych węzłach chłonnych, toksyczności lub wycofania zgody.		
Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane	Niskie		

5.2. Badanie dla porównania APA +ADT vs PLC + ADT

Badanie **SPARTAN (NCT01946204)** to randomizowana, wielośrodkowa, podwójnie zaślepiena próba kliniczna (III fazy) przeprowadzona w układzie grup równoległych, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa APA dodanego do standardowej terapii ADT względem PLC dodanego do ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano mężczyzn w wieku co najmniej 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdzono wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach co najmniej 1 tygodnia, skutkujące 2 wzrostami powyżej 50% od wartości nadir, z ostatnią wartością PSA >2 ng/ml pomimo terapii ADT. Stężenie testosteronu w surowicy nie mogło być wyższe niż określone jako kastracyjne (<50 ng/dl) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją oraz w trakcie trwania badania. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do badań musieli być w stopniu sprawności 0–1 ocenianej w skali ECOG. Do badania nie włączano pacjentów, u których stwierdzono chorobę w stadium przerzutowym w badaniu obrazowym lub w wywiadzie, niemniej dopuszczano pacjentów z obecnością miednicznych węzłów chłonnych o średnicy <2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty. Wcześniejsza chemioterapia lub immunoterapia stanowiły kryterium wykluczające z udziału w badaniu. W badaniu nie mogli również uczestniczyć pacjenci z napadami drgawkowymi lub stanem zdrowia predysponującym do wystąpienia drgawek w wywiadzie.

W badaniu SPARTAN w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 2:1 pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion badania, tj. APA lub PLC. Do grupy APA zakwalifikowano 806 pacjentów, a do grupy kontrolnej – 401 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej (Tabela 7).

W grupie badanej stosowano APA w dawce 240 mg QD w postaci czterech tabletek (60 mg każda), a w grupie kontrolnej – identycznie wyglądające tabletki PLC, podawane w identycznym schemacie jak APA. W celu zapewnienia kastracyjnego stężenia testosteronu pacjenci, którzy nie przeszli uprzednio obustronnej orchidektomii, kontynuowali standardową ADT. Badanie było prowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia do momentu uzyskania liczby zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego określonej w protokole. Po tym czasie pacjentom w grupie APA zapewniono możliwość kontynuowania leczenia w ramach otwartej próby, a chorzy z grupy PLC mogli otrzymać APA lub inne dodatkowe leczenie według uznania badacza. Interwencje były stosowane w schemacie ciągłym do czasu wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej jako potwierdzona w badaniu obrazowym obecność przerzutu odległego, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania zgody. Po stwierdzeniu wystąpienia przerzutu odległego, pacjenci w obu grupach mogli otrzymać dodatkową terapię octanem abirateronu i prednizonem lub inne leczenie przeciwnowotworowe według uznania lekarza prowadzącego.

Randomizację pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive Response Technology, IRT*) metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze

względu na PSADT (>6 mies. vs ≤6 mies.), stosowanie preparatów zapobiegających powstaniu zdarzeń kostnych (tak vs nie) oraz zajęcia regionalnych lub lokalnych węzłów chłonnych (N0 vs N1). Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia oraz personel sponsora.

Badanie zaprojektowano do wykazania przewagi (*superiority*) terapii skojarzonej APA + ADT względem schematu PLC + ADT. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) definiowany jako czas od randomizacji do stwierdzenia, za pomocą badań obrazowych, przerzutów odległych w kościach lub tkankach miękkich (potwierdzonych w ocenie niezależnej komisji) lub czas do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia przerzutu, PFS, czas do wystąpienia progresji objawów, OS, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej. Ponadto oceniano również inne eksploracyjne punkty końcowe, w tym jakość życia oraz bezpieczeństwo. Analizę wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT).

Zgodnie z protokołem analizę główną badania przeprowadzono po stwierdzeniu 378 zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego z datą odcięcia 19 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesiąca). W publikacji Small 2019 zaprezentowano dodatkowe wyniki, drugiej analizy okresowej, dla daty odcięcia danych 1 lutego 2019 r. (mediana okresu obserwacji 41 miesięcy). Z kolei analiza ostateczna dla OS została przeprowadzona po stwierdzeniu 428 zdarzeń po medianie okresu obserwacji wynoszącej 52 miesiące).

Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach, co oznacza że badanie SPARTAN **cechuje się wysoką jakością metodyczną**, a uzyskane w nim wyniki można uznać jako wiarygodne (Tabela 6).

Szczegółową charakterystykę badania oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks B; Aneks C.1).

Tabela 6.
Podsumowanie oceny wiarygodności badania SPARTAN (RoB2)

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
SPARTAN	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie; **NJ** – niejasne, brak możliwości oceny;
 Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3: Kompletność danych;
 Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

Tabela 7.
Wyjściowa charakterystyka populacji badania SPARTAN

		SPARTAN	
Faza badania		III	
Okres obserwacji [mediana]		20,3 mies. – dla daty odcięcia 19 maja 2017 r. (analiza główna); 41,0 mies. – dla daty odcięcia 1 lutego 2019 r. (publikacja Small 2019) 52,0 mies. – bd na temat daty odcięcia (abstrakt Small 2020)	
Cecha populacji		APA (+ADT)	PLC (+ADT)
Liczba pacjentów		806	401
Wiek w latach, mediana [zakres]		74 [48–94]	74 [52–97]
Mediana czasu od diagnozy (mies.) [zakres]		7,95	7,85
Czas podwojenia PSA, mediana (mies.)		4,4 [bd]	4,5 [bd]
ECOG, n (%)	0	623 (77)	311 (78)
	1	183 (23)	89 (22)
Schemat leczenia		APA – 240 mg QD lub PLC QD w skojarzeniu z ADT Terapia kontynuowana była do momentu wystąpienia progresji choroby, toksyczności lub wycofania zgody.	
Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane		Niskie	

5.1. Analiza homogeniczności

W celu określenia zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, schematu leczenia, definicji punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT). Analizie poddano badanie porównujące DAR + ADT vs PLC + ADT (ARAMIS) oraz badanie porównujące APA + ADT vs PLC + ADT (SPARTAN).

5.1.1. Metodyka

Analizowane badania ogólnie cechowały się zbieżnością metodyczną. Zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe próby kliniczne fazy III przeprowadzone w układzie grup równoległych. Istotna różnica dotyczyła sposobu pomiaru PSA. W badaniu ARAMIS wyniki oznaczenia PSA nie podlegały zaślepieniu, co w konsekwencji zwiększało skłonność pacjentów do przerywania terapii pomimo braku przerzutów odległych, wyłącznie w oparciu o wynik PSA. Z kolei w badaniu SPARTAN oznaczenia PSA przeprowadzano w centralnym laboratorium, a pacjenci i lekarze nie znali ich wyników.

Ponadto zarówno definicja pierwszorzędnego punktu końcowego, jak również sposób przeprowadzenia analizy były spójne. W obu pracach analizę wyników zaplanowano i przeprowadzono po osiągnięciu określonej liczby zdarzeń, odsetek pacjentów utraconych z badania był porównywalny, a ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	ARAMIS	SPARTAN
Porównanie	DAR (+ADT) vs PLC (+ADT)	APA (+ADT) vs PLC (+ADT)
Faza badania	III	III
RCT	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK	TAK
Miejsce badania	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Pierwszorzędowy PK	MFS	MFS
Analiza wyników	ITT	ITT
Utrata z badania	18,2% vs 29,4% (pełny opis przyczyn)	14,8% vs 21,2% (pełny opis przyczyn)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • 17,9 mies. (analiza główna i analiza ostateczna dla MFS, analiza okresowa dla OS): data odcięcia 3 sierpnia 2018 r. • 29,1 mies. analiza ostateczna dla OS (254 zdarzenia): data odcięcia 15 listopada 2019 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • 20,3 mies. (analiza główna i analiza ostateczna dla MFS, I analiza okresowa dla OS): data odcięcia 19 maja 2017 r. • 41,0 mies. (II analiza okresowa dla OS, 285 zdarzeń): data odcięcia 1 lutego 2019 r. • 52,0 mies. (analiza ostateczna dla OS, 428 zdarzeń)
Ryzyko błędu wg Cochrane	Niskie	Niskie

5.1.2. Populacja

W obydwu badaniach populację docelową stanowili dorośli mężczyźni z nmCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.), potwierdzonym kastracyjnym stężeniem testosteronu, tj. < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) oraz stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG. W badaniu SPARTAN nie mogli uczestniczyć pacjenci z napadami drgawkowymi lub stanem zdrowia predysponującym do wystąpienia drgawek w wywiadzie, natomiast ograniczenie to nie dotyczyło pacjentów z badania ARAMIS.

W obu badaniach porównywalna była mediana PSADT, a także średni wieku pacjentów oraz stężenie testosteronu w surowicy. W badaniu ARAMIS w porównaniu z badaniem SPARTAN niższy był natomiast odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0, krótsza była również mediana czasu od diagnozy (Tabela 9).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań włączonych do analizy klinicznej

Cecha populacji	ARAMIS	SPARTAN
	DAR+ADT vs PLC+ADT	APA+ADT vs PLC+ADT
Liczebność	955 vs 554	806 vs 401
Wiek w latach, mediana	74 vs 74	74 vs 74

Cecha populacji	ARAMIS		SPARTAN	
	DAR+ADT vs PLC+ADT		APA+ADT vs PLC+ADT	
Mediana czasu od diagnozy (mies.)	86,2 vs 84,2		95,4 vs 94,2	
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml)	9,0 vs 9,7		7,8 vs 8,0	
PSADT	Mediana (mies.)	4,4 vs 4,7	4,4 vs 4,5	
	≤6 mies., n (%)	70 vs 67	71,5 vs 70,8	
	>6 mies., n (%)	30 vs 33	28,5 vs 29,2	
ECOG, n (%)	0	68 vs 71	77 vs 78	
	1	32 vs 29	23 vs 22	
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l) [zakres]	0,6 vs 0,6		0,8 vs 0,8	
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych	TAK	3 vs 6	10 vs 10	
	NIE	97 vs 94	90 vs 90	

5.1.3. Schemat leczenia

W badaniu ARAMIS ocenianą interwencją stanowił DAR w dawce 600 mg BID, a w pracy SPARTAN APA w dawce 240 mg QD, jednocześnie w ramionach kontrolnych podawano PLC identyczne z interwencją. W obu badaniach u wszystkich pacjentów, którzy nie zostali poddani uprzednio obustronnej orchidektomii, kontynuowano ADT w postaci agonisty lub antagonisty GnRH, a oceniane interwencje były przyjmowane do momentu wystąpienia progresji radiologicznej, wycofania zgody lub nieakceptowalnej toksyczności.

Istotne różnice pomiędzy badaniami odnotowano w zakresie rodzaju stosowanej terapii przeciwnowotworowej w przypadku wystąpienia przerzutów, gdyż w badaniu ARAMIS większość pacjentów otrzymała chemioterapię, a w pracy SPARTAN – octan abirateronu (Tabela 10). Może mieć to istotny wpływ na punkty końcowe oceniane po wystąpieniu przerzutów, takich jak OS, natomiast nie wpływa na MFS.

Tabela 10.
Ocena homogeniczności w zakresie schematów leczenia w badaniach włączonych do analizy klinicznej

ARAMIS		SPARTAN		
Interwencja	DAR 600 mg BID (+ADT)	APA 240 mg QD (+ADT)		
Komparator	PLC (+ADT)		PLC (+ADT)	
ADT	Agonista lub antagonist GnRH według uznania badacza lub obustronna orchidektomia		Agonista lub antagonist GnRH według uznania badacza, obustronna orchidektomia	
Pierwsza dodatkowa terapia rozpoczynana po wystąpieniu przerzutów, u pacjentów którzy zaprzestali stosowania badanej terapii:				
	DAR +ADT ^a (%)	PLC + ADT ^a (%)	APA + PLC ^b (%)	PLC + ADT ^b (%)
Octan abirateronu	13,0	17,7	75,8	74,2

	ARAMIS		SPARTAN	
Docetaksel	49,0	50,8	9,1	8,3
Enzalutamid	18,0	14,6	12,1	12,9
Kabazytaksel	bd	bd	0	0,5
Sipuleucel-T	bd	bd	2,4	4,1
Rad-223	bd	bd	0,6	0
Inne	13,0	12,3	bd	bd

a) Odsetki pokazano w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy otrzymali dodatkową terapię po rozwinięciu się przerzutów (100 pacjentów w grupie DAR i 130 pacjentów w grupie PLC). Wyniki dla mediany okresu obserwacji 17,9 mies.

b) Odsetki pokazano w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy otrzymali dodatkową terapię po rozwinięciu się przerzutów (165 pacjentów w grupie APA i 217 pacjentów w grupie PLC). Wyniki dla mediany okresu obserwacji 20,3 mies.

5.1.4. Definicje punktów końcowych

Definicje najważniejszych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, dla których dostępne były wyniki, można uznać za porównywalne (Tabela 11).

Pewne rozbieżności obserwowano natomiast dla czasu do progresji PSA. W obu badaniach definicje opierały się o kryteria PCWG2, przy czym w pracy ARAMIS stosowano identyczne kryteria rozpoznania progresji dla pacjentów tj. wzrost PSA $\geq 25\%$ i całkowity wzrost PSA ≥ 2 ng/ml powyżej najniższej wartości (nadir), potwierdzony w kolejnym oznaczeniu przeprowadzonym ≥ 3 tygodnie później. W badaniu SPARTAN powyższe kryteria rozpoznania progresji PSA dotyczyły wyłącznie chorych, u których nastąpił spadek PSA względem wartości wyjściowej, natomiast u pozostałych wzrost PSA nie musiał być potwierdzony w kolejnym oznaczeniu. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również częstości oznaczeń PSA, które przez cały okres badania ARAMIS przeprowadzono co 16 tygodni, a w pracy SPARTAN początkowo co miesiąc (przez pierwsze 6 miesięcy), następnie co 2 miesiące (przez kolejne 6 miesięcy), natomiast od drugiego roku – co 4 miesiące.

W badaniu SPARTAN nie oceniano takich punktów końcowych jak:

- czas do progresji bólu,
- czas do wystąpienia pierwszego SSE,
- czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty,
- czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej.

Z tego względu w odniesieniu do powyższych punktów końcowych nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera.

Tabela 11.
Ocena homogeniczności w zakresie definicji punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	ARAMIS	SPARTAN
MFS	Czas od randomizacji do wystąpienia dowodów na przerzuty odległe lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej). Zgon, który nastąpił przed udokumentowanym przerzutem i nie później niż 32 (+1) tygodnie po uwzględnieniu ostatniego skanu podlegającego ocenie.	Czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych do kości lub tkanek miękkich potwierdzonych radiograficznie przez zaślepioną niezależną komisję lub zgon z dowolnej przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej)
OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.	Czas od randomizacji do stwierdzenia zgonu z dowolnej przyczyny (+1 dzień).
PFS	Czas od randomizacji do uzyskania dowodów na radiologiczną progresję choroby, uwzględniając nowe patologiczne węzły chłonne występujące powyżej lub poniżej rozwidlenia aorty lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co nastąpi pierwsze.	Czas od randomizacji do progresji choroby (uwzględniającej przerzuty lokalne i odległe) udokumentowanej radiograficznie przez niezależną komisję lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej). Progresja choroby była oceniana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.
Czas do progresji bólu	Progresja bólu definiowana, jako wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej dla pytania 3. w skali BPI-SF (odnoszącego się do najgorszego bólu odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godz.) przyjęte jako średnia z 7 dni lub rozpoczęcie terapii z zastosowaniem opioidów z powodu bólu (w zależności co nastąpi wcześniej).	bd
Czas do wystąpienia pierwszego SSE	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego SSE zdefiniowanego jako zastosowanie radioterapii wiązką zewnętrzną w celu złagodzenia dolegliwości układu kostnego, nowe złamanie patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego lub związana z nowotworem interwencja chirurgiczno-ortopedyczna.	bd ^a
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej (+1 dzień).
Czas do progresji PSA	Czas od randomizacji do daty pierwszej progresji PSA zdefiniowanej jako wzrost PSA $\geq 25\%$ i całkowity wzrost PSA ≥ 2 ng/ml powyżej najniższej wartości (nadir), potwierdzony w kolejnym oznaczeniu przeprowadzonym ≥ 3 tygodnie później. Progresja PSA była uznawana jeśli wystąpiła ≥ 16 tygodni po randomizacji. Oznaczenie PSA przeprowadzono w okresie skriningu, w 1. dniu badania, następnie po 16 tyg. i na każdej kolejnej wizycie. Wyniki PSA nie podlegały zaślepieniu.	<u>Pacjenci, u których nastąpił spadek PSA w stosunku do wartości wyjściowej:</u> Czas od randomizacji do progresji PSA zgodnie z kryteriami PCWG2: wzrost PSA $\geq 25\%$ i całkowity wzrost PSA ≥ 2 ng/ml powyżej najniższej wartości (nadir), potwierdzony w kolejnym oznaczeniu przeprowadzonym ≥ 3 tygodnie później. <u>Pacjenci, u których nie nastąpił spadek PSA w stosunku do wartości wyjściowej:</u> wzrost PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach. Oznaczenie PSA przeprowadzono w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia (trwającego 28 dni) przez pierwsze 6 cykli, następnie co 2 cykle (co 2 mies.) dla cykli 7–13, następnie co 4 cykle. Oznaczenie PSA było przeprowadzane przez laboratorium centralne, pacjenci ani badacze nie znali jego wyników.
Odpowiedź PSA	Zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej.	Zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej.

Punkt końcowy	ARAMIS	SPARTAN
Czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty	Czas od randomizacji do daty pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem gruczołu krokowego zdefiniowanej jako jakakolwiek procedura przeprowadzona w celu złagodzenia objawów choroby lub dowody na jej zastosowanie związanych z progresją choroby (np. cewnikowanie pęcherza, dren przezskórny wodonercza, paliatywna elektroresekcja prostaty)	bd
Czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej terapii przeciwnowotworowej.	bd
Jakość życia	Zmiana jakości życia ocenianej w formularzu FACT-P, EORTC-QLQ-PR25 i EQ-5D-3L.	Zmiana jakości życia ocenianej w formularzu FACT-P oraz EQ-5D.
Zdarzenie niepożądane (AE)	Jakiegokolwiek nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które niekoniecznie ma związek skutkowo-przyczynowy z leczeniem. Pojawienie się lub pogorszenie niepożądanych oznak lub objawów, jakiegokolwiek pogorszenie aktualnego stanu medycznego lub pojawienie się nowej choroby, w porównaniu z wcześniejszą obserwacją lub istotne klinicznie pogorszenie wyników badań laboratoryjnych lub innych badań diagnostycznych.	Jakiegokolwiek zdarzenie medyczne, które rozwinęło się lub zwiększył się jego stopień ciężkości po rozpoczęciu badanej terapii lub jakakolwiek procedura wyszczególniona w protokole, nawet jeśli zdarzenie nie jest uznane za związane z badaną terapią.
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	Każde zdarzenie skutkujące zgonem, bezpośrednio zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji lub powodujące trwałe inwalidztwo/ niezdolność do pracy.	Każde zdarzenie skutkujące zgonem, bezpośrednio zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji lub powodujące trwałe inwalidztwo/ niezdolność do pracy.

a) W abstrakcie konferencyjnym Smith 2018 [21] do badania SPARTAN, przedstawiono wyniki dotyczące czasu do wystąpienia przerzutów do kości, nie podano jednak definicji. Ze względu iż w badaniu ARAMIS punkt końcowy – czas do wystąpienia SSE – jest ściśle zdefiniowany porównanie z wynikiem dla APA przedstawionym w pracy Smith 2018 uznano za obciążone zbyt dużą niepewnością; publikacja ta nie została ostatecznie włączona do niniejszej analizy.

5.1.5. Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Porównanie efektów terapeutycznych raportowanych w grupach kontrolnych obu badań wskazuje na istotne rozbieżności, zwłaszcza w odniesieniu do parametrów związanych z MFS i PFS. W grupie kontrolnej badania ARAMIS w porównaniu do grupy kontrolnej badania SPARTAN wyższa była nie tylko mediana MFS, ale również estymowane prawdopodobieństwo MFS, a różnice pomiędzy badaniami pogłębiały się z każdym kolejnym pomiarem. Podobne rozbieżności obserwowano w odniesieniu do estymowanego prawdopodobieństwa PFS.

Ponadto różnice dotyczyły również czasu do progresji PSA i odpowiedzi PSA. W grupie kontrolnej badania ARAMIS dłuższy niż w grupie kontrolnej badania SPARTAN był czas do progresji PSA (7,3 vs 3,7 mies.), wyższy był również odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA (8% vs 2%). Wyniki odnoszące się do estymowanego prawdopodobieństwa OS uzyskane w grupach referencyjnych były porównywalne pomiędzy analizowanymi badaniami, natomiast ryzyko wystąpienia AE w grupie kontrolnej badania ARAMIS było niższe niż w grupie kontrolnej badania SPARTAN (77% vs 93%).

Tabela 12.
Ocena homogeniczności w zakresie wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT)

Punkt końcowy		ARAMIS	SPARTAN
MFS (mediana)		18,4 mies.	16,2 mies.
Estymowane prawdopodobieństwo MFS (%)	Roczne	64	59
	2-letnie	42	33
	3-letnie	27	13
OS (mediana)		NR	39,0 mies.
		NR ^a	59,9 ^b
Estymowane prawdopodobieństwo OS (%)	Roczne	96 ^a	97
	2-letnie	86 ^a	88
	3-letnie	77 ^a	76
PFS (mediana)		14,8 mies.	14,7 mies.
Roczne estymowane prawdopodobieństwo PFS (%)	Roczne	55	56
	2-letnie	35	31
	3-letnie	27	13
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (mediana)		38,2 mies.	NR
Czas do progresji PSA (mediana)		7,3 mies.	3,7 mies.
Odpowiedź PSA (%)		8	2
AE ogółem (%)		77	93
SAE ogółem (%)		20	23

NR – nie osiągnięto

Wyniki przedstawiono dla mediany okresu obserwacji 17,9 mies. w badaniu ARAMIS i 20,3 mies. w badaniu SPARTAN, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Wynik dla analizy ostatecznej.

b) Wynik dla analizy ostatecznej.

5.1.6. Podsumowanie

Analiza homogeniczności wskazuje na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami zarówno pod względem sposobu przeprowadzenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów, jak również sposobu oceny punktów końcowych. Zaobserwowana heterogeniczność mogła mieć istotny wpływ na uzyskiwane rezultaty, co odzwierciedlają różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań.

Konstrukcja obu badań była podobna, przy czym wyniki stężenia PSA w badaniu SPARTAN podlegały zaślepieniu, natomiast w badaniu ARAMIS pacjenci mieli dostęp do powyższych oznaczeń, co sprzyjało przerywaniu terapii przed wystąpieniem przerzutów (na podstawie podwyższonego wyniku PSA). Stwierdzono ponadto różnice pomiędzy badaniami odnośnie do charakterystyk wyjściowych pacjentów, w tym w szczególności odsetka pacjentów ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG oraz mediany czasu od diagnozy oraz mediany wyjściowego stężenia PSA. Różnice pomiędzy badaniami

dotyczyły również rodzaju terapii po wystąpieniu przerzutów – w badaniu ARAMIS większość pacjentów otrzymała chemioterapię, a w pracy SPARTAN – octan abirateronu.

Stwierdzono również duże rozbieżności w efektach zdrowotnych raportowanych w grupach kontrolnych obu badań w zakresie MFS, PFS, czasu do progresji PSA czy odpowiedzi PSA. W badaniu ARAMIS w grupie kontrolnej wyższe były odsetki pacjentów wolnych od przerzutów odległych w kolejnych latach, a także odsetki pacjentów wolnych od progresji. Można to tłumaczyć brakiem zaślepienia wyników PSA w badaniu ARAMIS. Pacjenci świadomi progresji choroby, przejawiającej się wzrostem PSA, mogli być bardziej skłonni do przerywania terapii. W rezultacie w pracy ARAMIS, wśród pacjentów z grupy PLC, którzy przegrali terapię przed wystąpieniem przerzutu, blisko 80% stanowili chorzy, u których nastąpił wzrost PSA w stosunku do wartości nadir. Mogło to spowodować, że w grupie PLC leczenie kontynuowali pacjenci, którzy lepiej odpowiadają na podawaną terapię. Ma to odzwierciedlenie w wydłużonym czasie do progresji PSA w grupie PLC z badania ARAMIS w stosunku do tej samej grupy w badaniu SPARTAN. Rozbieżności nie obserwowano w odniesieniu do wyników uzyskanych w grupach referencyjnych dotyczących OS.

Wobec istotnych rozbieżności pomiędzy badaniami ARAMIS i SPARTAN wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie DAR + ADT oraz APA + ADT byłoby obciążone znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań, natomiast oszacowane miary efektów względnych dla porównania DAR + ADT vs APA + ADT (uzyskane metodą Büchera) zaprezentowano w aneksie (Aneks D.3).

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. Porównanie DAR + ADT vs PLC + ADT

6.1.1. Skuteczność

6.1.1.1. Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

W badaniu ARAMIS stosowanie DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT w terapii pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia MFS (Tabela 13; Rysunek 2). Mediana MFS w grupie DAR + ADT wynosiła 40,4 miesiąca i była o 22 miesiące dłuższa niż w grupie PLC + ADT (HR = 0,41 [0,34; 0,50]; $p < 0,001$). We wszystkich analizowanych punktach czasowych (4, 8, 12, 24, 36 mies.) prawdopodobieństwo MFS było wyższe u pacjentów otrzymujących DAR + ADT, a po 36 mies. różnica pomiędzy grupami osiągnęła 27% (Tabela 15). W analizowanym punkcie czasowym (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.) ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu było istotnie mniejsze u pacjentów leczonych DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT (23% vs 39%; RR = 0,59 [0,51; 0,69]; Tabela 14).

Wszystkie wyniki badań obrazowych oceniane były przez badacza z danego ośrodka oraz przez niezależnego zaślepionego badacza z ośrodka centralnego. Wystąpienie przerzutu lub jego brak musiało być potwierdzone przez obu badaczy, dotyczyło to również braku obecności przerzutów przy kwalifikacji do badania. W przypadku braku zgodności, wynik badania obrazowego był oceniany przez drugiego niezależnego badacza z ośrodka centralnego. Ponadto drugi niezależny badacz przeprowadzał analizę wszystkich pozostałych wyników badań obrazowych, w tym uzyskanych w momencie randomizacji (analiza retrospektywna). Takie podejście spowodowało, że w drugiej ocenie u części pacjentów stwierdzono obecność przerzutów już w momencie włączenia do badania. W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości z ocenianiem danych pacjentów, u których przerzuty były obecne w dniu randomizacji. Wyniki analizy wrażliwości również wskazały na przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT (Tabela 13; Rysunek 3). Ponadto w badaniu przeprowadzono inne, określone w protokole, analizy wrażliwości. We wszystkich potwierdzono istotną statystycznie przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT, przy bardzo zbliżonych wartościach parametru HR (Aneks D.1; Tabela 42; Tabela 43).

Tabela 13.
MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją)

Mediana okresu obserwacji	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Analiza bez cenzurowania^a						
17,9 mies.* (analiza ostateczna)	955	40,4 mies. [34,3; NR]	554	18,4 mies. [15,5; 22,3]	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Analiza z cenzurowaniem^a						
17,9 mies.** (analiza ostateczna)	955	40,5 mies. [35,8; NR]	554	22,1 mies. [18,3; 25,8]	0,36 [0,29; 0,44]	<0,001

* Źródło: Fizazi 2019a. ** Raport EMA dla Nubeqa.

a) Cenzurowanie dotyczyło danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji. Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Tabela 14.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (przerzut lub zgon) dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Rodzaj zdarzenia	DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a
Ogółem (przerzut lub zgon)	221/955 (23,1)	216/554 (39,0)	0,59 [0,51; 0,69]	NNT = 7 [5; 10]
Przerzut				
ogółem	180/955 (18,8)	197/554 (35,6)	0,53 [0,45; 0,63]	NNT = 6 [5; 9]
w <i>baseline</i> ^b	50/955 (5,2)	39/554 (7,0)	0,74 [0,50; 1,12]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]
po <i>baseline</i> ^b	130/955 (13,6)	158/554 (28,5)	0,48 [0,39; 0,59]	NNT = 7 [6; 10]
Zgon	41/955 (4,3)	19/554 (3,4)	1,25 [0,73; 2,13]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]

Źródło: Fizazi 2019a. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

a) Obliczenia własne

b) Część pacjentów w ocenie wyników badań obrazowych przez niezależną komisję retrospektywnie zostało zaklasyfikowanych jako mających przerzuty w *baseline*.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT.

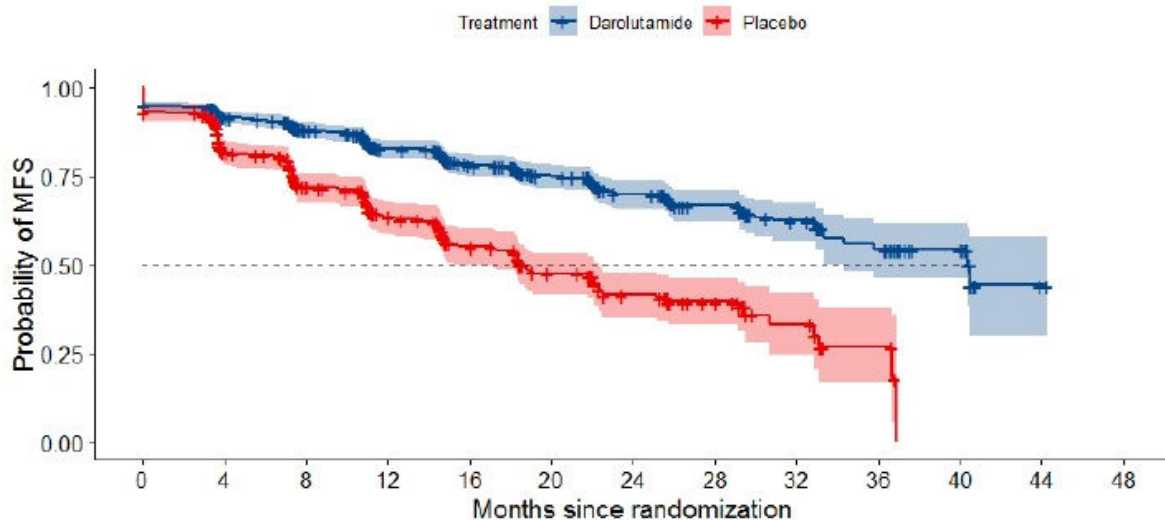
Tabela 15.
Estymowane prawdopodobieństwo MFS w kolejnych punktach czasowych dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Czas od randomizacji	DAR + ADT		PLC + ADT	
	N	Estymowane prawdopodobieństwo MFS [95% CI]	N	Estymowane prawdopodobieństwo MFS [95% CI]
4 mies.	955	0,92 [0,90; 0,93]	554	0,82 [0,79; 0,85]
8 mies.	955	0,88 [0,86; 0,90]	554	0,72 [0,68; 0,76]
12 mies.	955	0,83 [0,80; 0,85]	554	0,64 [0,59; 0,68]
24 mies.	955	0,70 [0,66; 0,74]	554	0,42 [0,35; 0,48]
36 mies.	955	0,54 [0,47; 0,62]	554	0,27 [0,16; 0,38]
48 mies.	955	NR [NR; NR]	554	0,00 [NR; NR]

Źródło: Raport EMA dla Nubeqa. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

Rysunek 2.

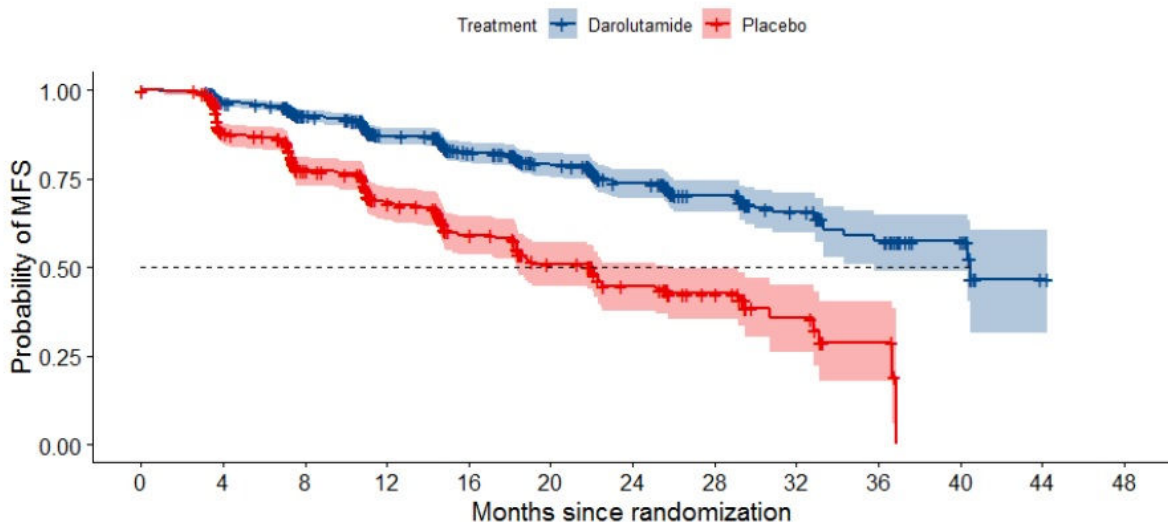
Krzywa Kaplana-Meiera: MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją, bez cenzurowania przerzutów *baseline*)



Mediana okresu obserwacji 17,9 mies. (analiza ostateczna).

Rysunek 3.

Krzywa Kaplana-Meiera: MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją, z cenzurowaniem przerzutów *baseline*)



Mediana okresu obserwacji 17,9 mies. (analiza ostateczna dla MFS).

Analiza w podgrupach

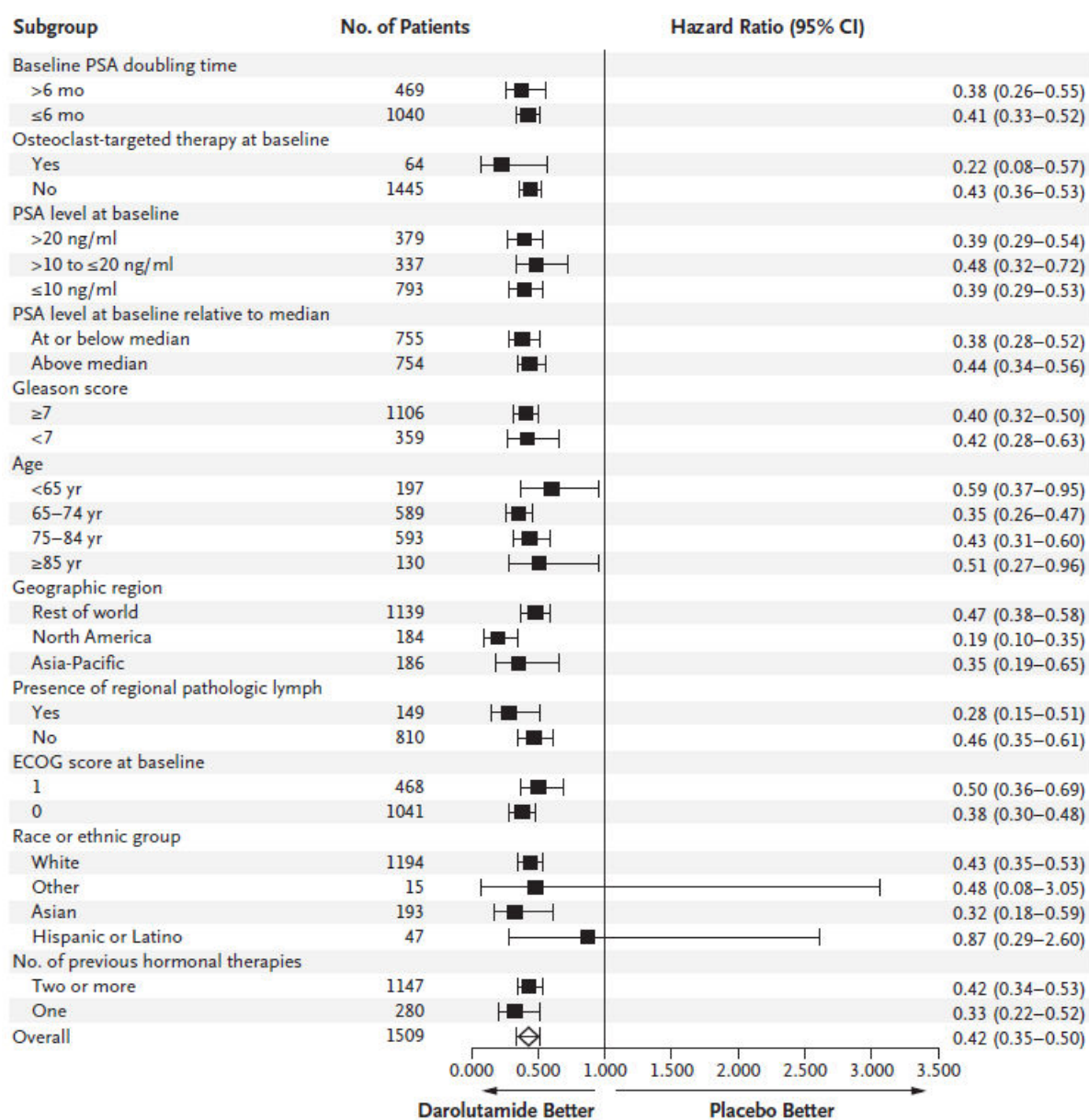
W ramach badania ARAMIS dla głównego punktu końcowego (MFS) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych czynników ryzyka wystąpienia przerzutów, w tym stężenia PSA, PSADT, wyniku w skali Gleasona oraz innych cech pacjentów, takich jak:

- stosowanie terapii zapobiegającej zdarzeniom kostnym,
- wiek,
- region geograficzny,

- obecność regionalnych patologicznych węzłów chłonnych,
- stopień sprawności wg ECOG,
- rasa lub grupa etniczna,
- liczba wcześniejszych terapii hormonalnych.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w większości podgrup (wartości p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga DAR + ADT nad PLC + ADT dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych charakterystyk (Rysunek 4; Tabela 44).

Rysunek 4.
MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów – analiza w podgrupach



Źródło: Fizazi 2019a. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies. (analiza ostateczna dla MFS).

6.1.1.2. Przeżycie całkowite

W analizie okresowej badania ARAMIS, przeprowadzonej po 136 zdarzeniach, odsetek zgonów w grupie DAR + ADT był niższy niż w ramieniu kontrolnym (8,2% vs 10,5%), a w analizie metodą Kaplana-Meiera zaobserwowano poprawę przeżycia całkowitego (HR = 0,71 [0,50; 0,99]; p = 0,045), przy czym wartość parametru p nie przekroczyła ustalonego poziomu istotności dla analizy pośredniej ($\alpha = 0,0002$; Tabela 16).

W analizie ostatecznej, przeprowadzonej po wystąpieniu planowanych 254 zdarzeniach, wykazano istotną statystycznie przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Terapia DAR + ADT przyczyniła się do zmniejszenia ryzyka zgonu o 31% w stosunku do terapii PLC + ADT (HR = 0,69 [0,53; 0,88]; p = 0,003; Tabela 16; Rysunek 5). Zarówno w grupie DAR + ADT jak i PLC + ADT mediana OS nie została osiągnięta, a

Tabela 16.
Przeżycie całkowite dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją)

Mediana okresu obserwacji	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
17,9 mies. (analiza okresowa)	955	NR* [44,5; NR]**	554	NR* [NR; NR]**	0,71 [0,50; 0,99]*	0,045 ^c
29,1 mies. (analiza ostateczna) ^{a,b}	955	NR [REDACTED]	554	NR [REDACTED]	0,69 [0,53; 0,88]	0,003 ^d

*Źródło: Fizazi 2019a. **Raport EMA dla Nubeqa.

a) Analiza ostateczna dla OS miała miejsce po wystąpieniu 254 zdarzeń dla tego punktu końcowego (z datą odcięcia: 15 listopada 2019 r.).

b) Dane otrzymane od zamawiającego (dane poufne).

c) Wartość p nie przekroczyła wcześniej ustalonego poziomu istotności α 0,0002 dla analizy pośredniej.

d) Wartość parametru p przekroczyła wcześniej zdefiniowany poziom istotności α wynoszący 0,0498.

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Kolorem **żółtym** oznaczono brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT.

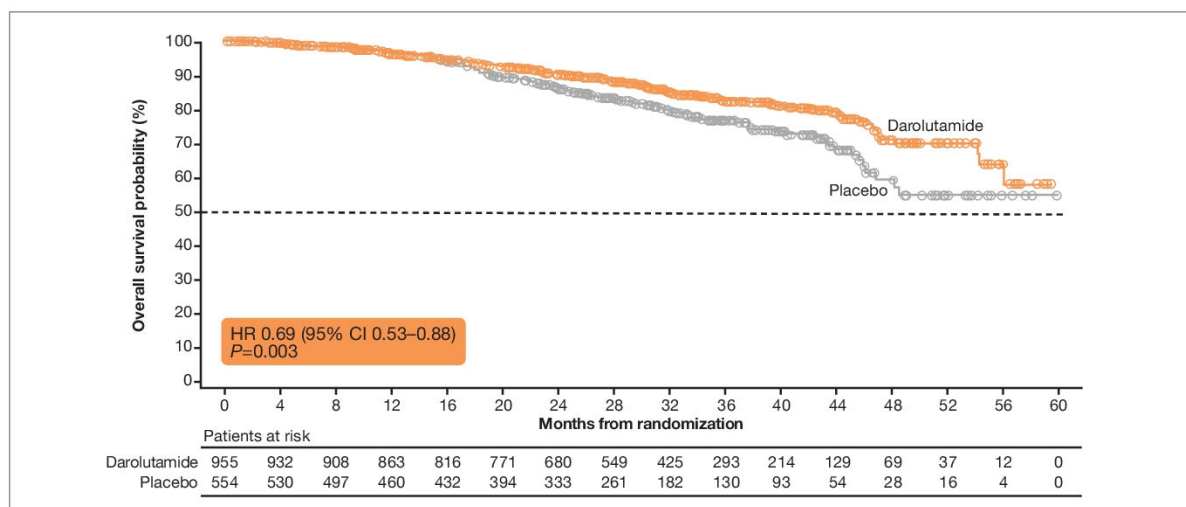
[REDACTED]

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

[REDACTED]

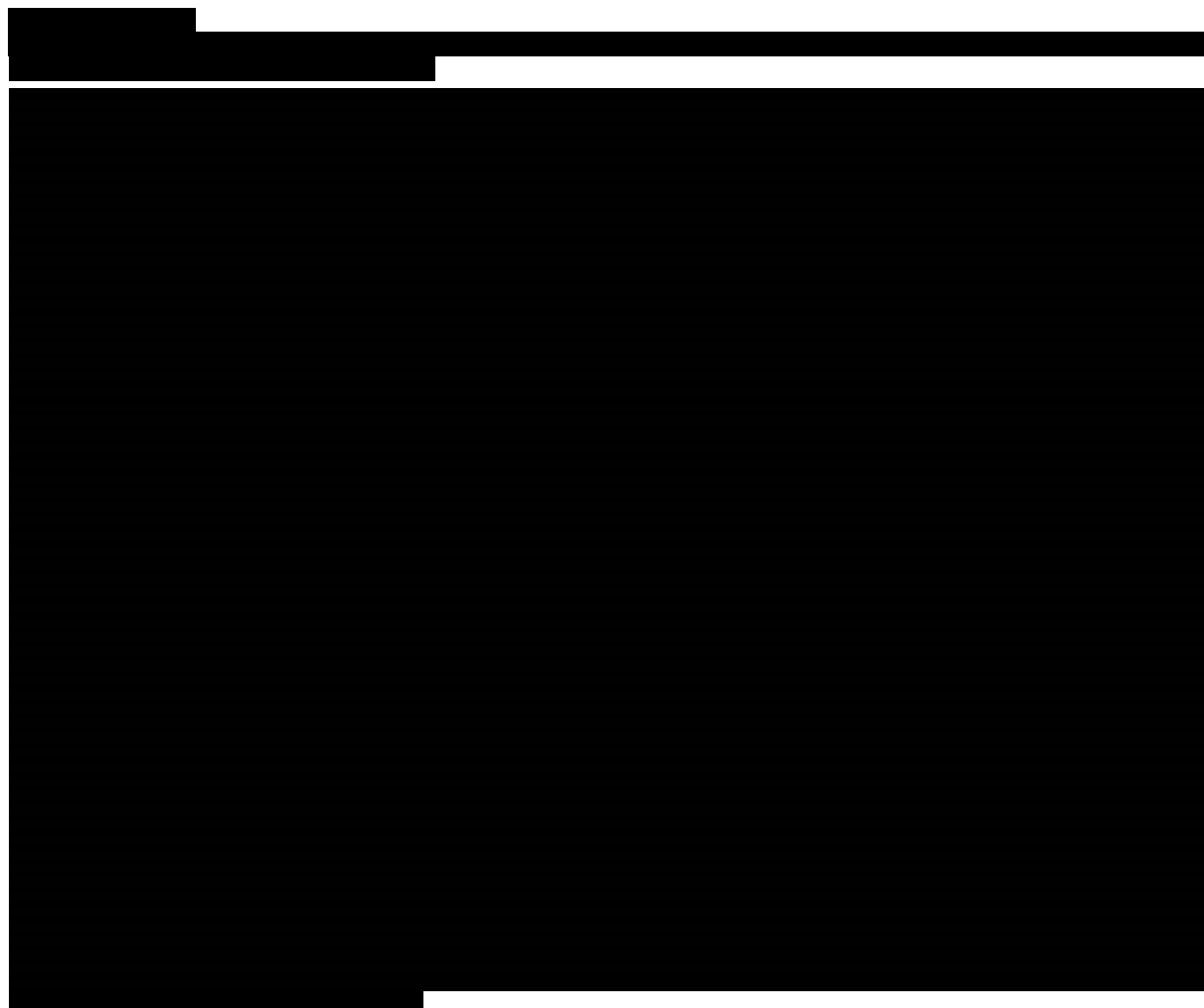
Rysunek 5.

Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją) – analiza ostateczna

**Analiza w podgrupach**

W ramach badania ARAMIS dla OS również przeprowadzono analizę w podgrupach.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami (wartości p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że przewaga DAR + ADT nad PLC + ADT dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych charakterystyk (██████████; Aneks D.1.3: Tabela 45).



6.1.1.3. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ARAMIS należały czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czas do pierwszego zdarzenia SSE. Wspomniane punkty końcowe dotyczą aspektów istotnych dla pacjenta, mających bezpośredni wpływ na jakość życia i funkcjonowanie.

Czas do progresji bólu

W badaniu ARAMIS wykazano, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji bólu w stosunku do terapii PLC + ADT. Mediana czasu do progresji bólu w grupie leczonej DAR + ADT była o 15 miesięcy dłuższa niż w grupie PLC + ADT (40,3 vs 25,4 mies.; HR = 0,65 [0,53; 0,79]; $p < 0,001$) (Tabela 18; Rysunek 7).

Tabela 18.

Czas do progresji bólu dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

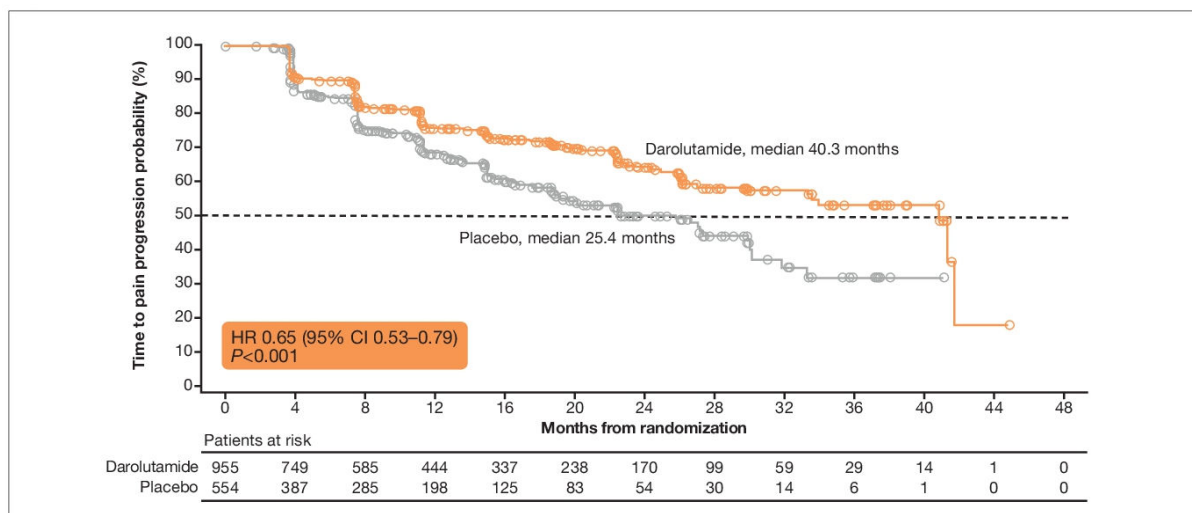
Mediana okresu obserwacji	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
17,9 mies.	955	40,3 mies. [33,2; 41,2]*	554	25,4 mies. [19,1; 29,6]*	0,65 [0,53; 0,79]	<0,001

Źródło: Fizazi 2019; *Raport EMA dla Nubeqa

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji bólu dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów



Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej

Wyniki analizy okresowej badania ARAMIS wskazują, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej (HR = 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,001). Spójne wyniki uzyskano również w analizie ostatecznej przeprowadzonej po ponad roku od analizy okresowej (HR = 0,58 [0,44; 0,76]; p < 0,001) (Tabela 19; Rysunek 8).

Tabela 19.

Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

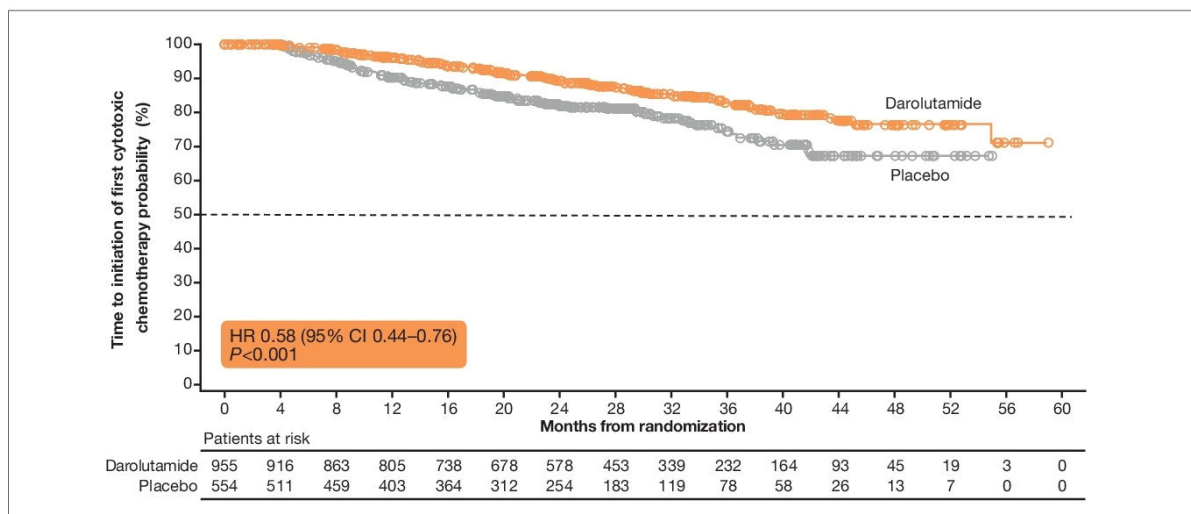
Mediana okresu obserwacji	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
17,9 mies. (analiza okresowa)	955	NR [NR; NR]*	554	38,2 mies. [35,6; 41,9]*	0,43 [0,31; 0,60]	<0,001
29,1 mies. (analiza ostateczna)	955	NR [bd]	554	NR [bd]	0,58 [0,44; 0,76]	<0,001

Źródło: Fizazi 2019; Fizazi 2020 *Raport EMA dla Nubeqa

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Rysunek 8.

Krzywa Kaplana-Meiera: czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów



Data odciążenia dla analizy: 15 listopada 2019 r.

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (SSE)

W analizie okresowej badania ARAMIS wykazano, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego SSE (HR = 0,43 [0,22; 0,84]; p = 0,01). Korzystny efekt terapii został również potwierdzony w przeprowadzonej analizie ostatecznej (HR = 0,48 [0,29; 0,82]; p = 0,005) (Tabela 20).

Tabela 20.

Czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

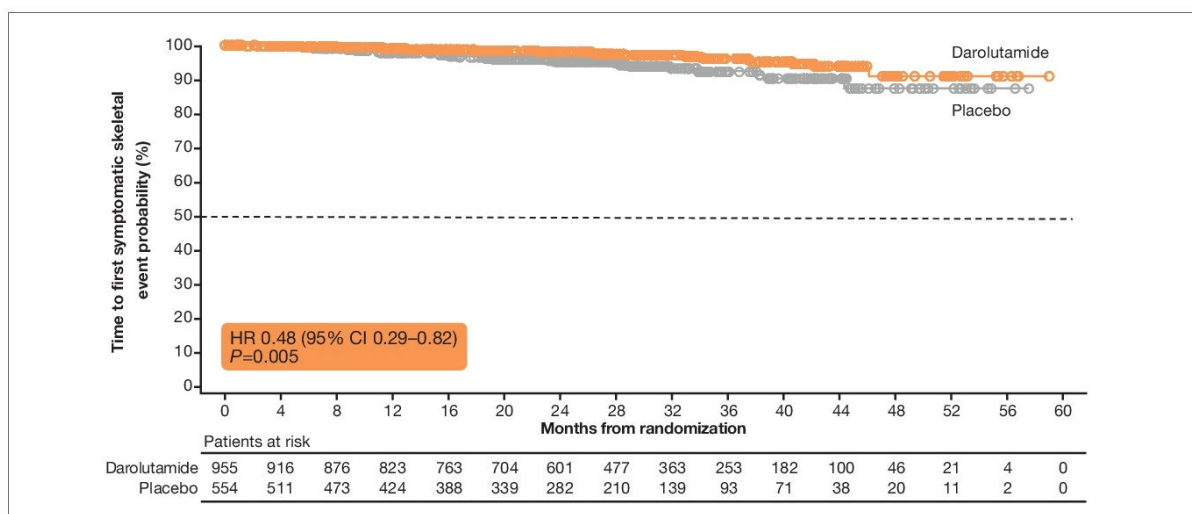
Mediana okresu obserwacji	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
17,9 mies. (analiza okresowa)	955	NR [NR; NR]*	554	NR [NR; NR]*	0,43 [0,22; 0,84]	0,01
29,1 mies. (analiza ostateczna)	955	NR	554	NR	0,48 [0,29; 0,82]	0,005

Źródło: Raport EMA dla Nubeqa, Fizazi 2020

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Rysunek 9.

Krzywa Kaplana-Meiera: czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów



Data odcięcia dla analizy: 15 listopada 2019 r.

6.1.1.4. Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności

Do eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu ARAMIS należały: PFS, czas do progresji PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty oraz czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej.

Wykazano, że terapia DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 22 miesiące (36,8 vs 14,8 mies.; HR = 0,38 [0,32; 0,45]; p < 0,001) oraz mediany czasu do progresji PSA o ponad 25 mies. (33,1 vs 7,3 mies.; HR = 0,13 [0,11; 0,16]; p < 0,001). W grupie DAR + ADT wyższy niż w ramieniu kontrolnym był również odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (84% vs 8%; RR = 10,29 [7,76; 13,63]; NNT = 2 [2; 2]). Ponadto przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT wykazano również w zakresie czasu do:

- pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty (HR = 0,39 [0,25; 0,61]; p < 0,001),
- rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej (HR = 0,33 [0,23; 0,47]; p < 0,001).

Szczegółowe wyniki dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu ARAMIS przedstawiono poniżej (Tabela 21; Tabela 22).

Tabela 21.

Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)^a	955	36,8 mies. [32,9; NR]*	554	14,8 mies. [11,8; 18,4]*	0,38 [0,32; 0,45]	<0,001
Czas do progresji PSA	955	33,1 mies. [25,9; NR]*	554	7,3 mies. [3,9; 7,4]*	0,13 [0,11; 0,16]	<0,001

Punkt końcowy	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty	955	NR [NR; NR]*	554	NR [NR; NR]*	0,39 [0,25; 0,61]	<0,001
Czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej	955	NR	554	NR	0,33 [0,23; 0,47]	<0,001

Źródło: Fizazi 2019a, chyba że zaznaczono inaczej. *Raport EMA dla Nubeqa

Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

a) Bez cenzurowania przerzutów w *baseline*.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

Tabela 22.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
Odpowiedź PSA	798/955 (84)	45/554 (8)	10,29 [7,76; 13,63]	NNT = 2 [2; 2]

Źródło: Fizazi 2019a. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT.

6.1.1.5. Jakość życia

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów w badaniu ARAMIS odnosiły się do odczuwania bólu (jego ciężkości i uciążliwości ocenianych w skali BPI-SP) i jakości życia (ocenianej w skalach FACT-P, EORTC-QLQ-PR25 i EQ-5D-3L).

Wykazano, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia uciążliwości (MD = -0,2 [-0,3; -0,1]) oraz nasilenia bólu (MD = -0,2 [-0,3; -0,1]) w skali BPI-SF, jednak uzyskane różnice w obu przypadkach nie osiągnęły wartości uznanej za istotną klinicznie. Wykazano ponadto, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia ocenianej w skali FACT-P dla wyniku ogólnego (MD = 1,3 [0,4; 2,1]) oraz podskali PCS odnoszącej się do objawów raka gruczołu krokowego (MD = 0,6 [0,3; 1,0]), jak również podskali EORTC-QLQ-PR25 odnoszącej się do objawów ze strony układu moczowego (MD = -2,7 [-3,8; -1,7]). Uzyskane różnice również nie były istotne klinicznie. W odniesieniu do pozostałych skal nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany jakości życia (Tabela 23).

Tabela 23.

Ocena jakości życia dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów [9]

Kwestionariusz	DAR + ADT AUC, średnia [95% CI]	PLC + ADT AUC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	MID
BPI-SF uciążliwość bólu^a	1,1 [1,0; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	-0,2 [-0,3; -0,1]	2
BPI-SF nasilenie objawów bólu^a	1,3 [1,1; 1,4]	1,4 [1,3; 1,6]	-0,2 [-0,3; -0,1]	2
FACT-P (ogółem)^b	112,9 [111,8; 114,0]	111,6 [110,5; 112,7]	1,3 [0,4; 2,1]	10

Kwestionariusz	DAR + ADT AUC, średnia [95% CI]	PLC + ADT AUC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	MID
FACT-P PCS (podskala dla raka prostaty) ^b	32,4 [31,9; 32,9]	31,8 [31,3; 32,2]	0,6 [0,3; 1,0]	3
EORTC-QLQ-PR25 (podskala układu moczowego) ^c	23,7 [22,4; 25,0]	26,4 [25,1; 27,8]	-2,7 [-3,8; -1,7]	8
EQ-5D-3L ^d	0,8 [0,8; 0,8]	0,8 [0,8; 0,8]	0,01 [-0,00; 0,02]	nd
EQ-5D-3L VAS ^d	73,3 [72,1; 74,4]	72,7 [71,5; 73,9]	0,6 [-0,3; 1,5]	nd

Źródło: Fizazi 2019a. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

AUC – pole powierzchni pod wykresem; Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

a) Ocena w skali 0–10, gdzie 10 oznacza ból o największym nasileniu / największej uciążliwości objawów;

b) Ocena w skali 1–156, gdzie wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Za pogorszenie jakości życia przyjęto spadek ≥ 10 punktów w skali ogólnej po 16 tygodniach terapii oraz ≥ 3 punktów w podskali dla raka prostaty;

c) Ocena w skali 0–100, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów. Pogorszenie stanu pacjenta zdefiniowano jako wzrost ≥ 8 punktów;

d) Ocena w skali -0,59–1, gdzie wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia. Za pogorszenie uznawano spadek $\geq 0,06$ punktów po 16 tygodniach w porównaniu do wartości początkowej.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT.

Wykazano, że terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej w skali FACT-P PCS o ponad 3 miesiące (HR = 0,80 [0,70; 0,91]; p = 0,000517). Ponadto terapia DAR + ADT przyczynia się do istotnego wydłużenia mediany czasu do pogorszenia objawów jelitowych o blisko 7 miesięcy (HR = 0,78 [0,66; 0,92]; p < 0,01) i objawów urologicznych o 11 miesięcy (HR = 0,64 [0,54; 0,76]; p < 0,01) ocenianych za pomocą skali EORTC-QLQ-PR25. W pozostałych domenach skali EORTC-QLQ-PR25 nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami (Tabela 24).

Tabela 24.

Czas do pogorszenia jakości życia dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów [10, 13]

Domeny oceny	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
FACT-P						
PCS	955	11,07 [11,04; 11,14]	554	7,88 [7,46; 11,07]	0,80 [0,70; 0,91]	0,000517
EORTC-QLQ-PR25						
Objawy jelitowe	955	18,4 [14,8; 18,5]	554	11,5 [11,1; 14,8]	0,78 [0,66; 0,92]	<0,01
Objawy związane z leczeniem hormonalnym	955	18,9 [18,2; 22,2]	554	18,4 [14,8; 25,9]	1,06 [0,88; 1,27]	0,52
Nietrzymanie moczu	955	36,6 [15,1; NR]	554	22,1 [14,8; NR]	0,99 [0,67; 1,47]	0,97
Aktywność seksualna	955	33,2 [33,0; NR]	554	30,1 [25,8; NR]	0,82 [0,66; 1,00]	0,05
Funkcje seksualne	955	22,7 [18,4; NR]	554	NR [7,5; NR]	0,73 [0,41; 1,29]	0,27
Objawy urologiczne ^a	955	25,8 [22,0; 33,1]	554	14,8 [11,2; 15,1]	0,64 [0,54; 0,76]	<0,01

Źródło: Fizazi 2019b. Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

a) Wynik przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnego Fizazi 2019, w raporcie EMA wynik dotyczący mediany czasu do pogorszenia objawów urologicznych w skali EORTC-QLQ-PR25 wynosił: 14,78 mies. [14,52; 18,43] w ramieniu DAR + ADT oraz 7,62 mies. [7,39; 11,04]; HR = 0,62 [0,53; 0,72]; wartość p = <0,000001. Nie ustalono przyczyny tej rozbieżności, niemniej wartość HR dla porównania DAR vs PLC jest zbliżony i nie zmienia wnioskowania o względnej skuteczności interwencji.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT.

6.1.2. Bezpieczeństwo

6.1.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Pierwszorzędowa analiza wyników badania ARAMIS wskazuje, że stosowanie DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT wiązało się ze zwiększonym ryzykiem AE ogółem, w tym AE 3. lub 4. stopnia ogółem. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka AE 5. stopnia ogółem. Ponadto terapia DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT związana była ze zwiększonym ryzykiem SAE ogółem, niemniej wynik porównania danych z analizy ostatecznej wskazał na brak istotnych statystycznie różnic. Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do SAE w stopniu 3. lub 4. ogółem.

AE uznane za związane z leczeniem ogółem występowały znamienne częściej w grupie leczonej DAR + ADT w porównaniu z grupą PLC + ADT. Niemniej AE związane z leczeniem określone jako ciężkie oraz 3–5. stopnia występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz zgonów. Profil bezpieczeństwa terapii DAR + ADT w analizie ostatecznej jest spójny z analizą pierwotną (Tabela 25).

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Analiza pierwszorzędowa: mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.					Analiza ostateczna: mediana okresu obserwacji 29,1 mies.				
AE	ogółem	794/954 (83,2)	426/554 (76,9)	1,08 [1,03; 1,14]	NNH = 15 [9; 47]	818/954 (85,7)	439/554 (79,2)	1,08 [1,03; 1,14]	NNH = 15 [9; 40]
	3 / 4 st.	236/954 (24,7)	108/554 (19,5)	1,27 [1,04; 1,55]	NNH = 19 [10; 104]	251/954 (26,3)	120/554 (21,7)	1,21 [1,004; 1,47]	NNH = 21 [11; 443]
	5 st.	37/954 (3,9)	18/554 (3,2)	1,19 [0,69; 2,08]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	38/954 (4,0)	19/554 (3,4)	1,16 [0,68; 1,99]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
SAE	ogółem	237/954 (24,8)	111/554 (20,0)	1,24 [1,02; 1,51]	NNH = 20 [10; 203]	249/954 (26,1)	121/554 (21,8)	1,20 [0,99; 1,45]	RD = 0,04 [-0,002; 0,09]
	3 / 4 st.	151/954 (15,8)	70/554 (12,6)	1,25 [0,96; 1,63]	RD = 0,03 [-0,004; 0,07]	bd	bd	-	-
AE związane z leczeniem	ogółem	258/954 (27,0)	110/554 (19,9)	1,36 [1,12; 1,66]	NNH = 13 [8; 35]	bd	bd	-	-
	3 / 4 st.	27/954 (2,8)	14/554 (2,5)	1,12 [0,59; 2,12]	RD = 0,003 [-0,01; 0,02]	bd	bd	-	-
	5 st.	1/954 (0,1)	2/554 (0,4)	0,29 [0,03; 3,19]	RD = -0,003 [-0,01; 0,003]	bd	bd	-	-
	SAE	10/954 (1,0)	6/554 (1,1)	0,97 [0,35; 2,65]	RD = -0,0003 [-0,01; 0,01]	bd	bd	-	-
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	85/954 (8,9)	48/554 (8,7)	1,03 [0,73; 1,44]	RD = 0,002 [-0,03; 0,03]	85/954 (8,9)	48/554 (8,7)	1,03 [0,73; 1,44]	RD = 0,002 [-0,03; 0,03]
	3 / 4 st.	32/954 (3,4)	24/554 (4,3)	0,77 [0,46; 1,30]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	5/954 (0,5)	9/554 (1,6)	0,32 [0,11; 0,96] ^a	RD = -0,01 [-0,02; 0,0005]
Zgon		79/954 (8,3)	58/554 (10,5)	0,79 [0,57; 1,09]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	bd	bd	-	-

Źródło: Fizazi 2019a; Raport EMA dla Nubeqa, Fizazi 2020. Kolorem **żółtym** oznaczono brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść PLC + ADT.
a) Uzyskany wynik porównania jest niejednoznaczny – wartość parametru względnego wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, z kolei wartość parametru bezwzględnego na ich brak.

6.1.2.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

W analizie pierwszorzędowej w grupie DAR + ADT wyższy niż w ramieniu PLC + ADT był odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia oraz zmęczenia/astenii, przy czym analiza wyników po dostosowaniu do czasu trwania terapii wskazuje na porównywalną częstość występowania zmęczenia w obu analizowanych grupach. W odniesieniu do zmęczenia oraz zmęczenia/astenii w stopniu 3. lub 4. nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 26).

Ponadto w grupie DAR + ADT wyższe niż u pacjentów stosujących PLC + ADT było ryzyko wystąpienia wysypki, bólu w kończynach oraz bólu mięśniowo-szkieletowego ogółem, jak również choroby niedokrwiennej serca stopnia 3. lub 4. W odniesieniu do pozostałych AE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. Profil bezpieczeństwa terapii DAR + ADT w analizie ostatecznej był spójny z analizą pierwotną (Tabela 26). Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie pacjentów, którzy po odśledzeniu badania przeszli z terapii PLC na DAR nie odbiegały od tych raportowanych w ramieniu DAR + ADT (Aneks D.1.4; Tabela 46).

Tabela 26.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT		
	n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Analiza pierwotna (mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.)						Analiza ostateczna (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)							
Zmęczenie	ogółem	115/954 (12,1)	8,6	48/554 (8,7)	8,5	1,39 [1,01; 1,92]	NNH = 29 [15; 374]	126/954 (13,2)	8,3	46/554 (8,3)	7,4	1,59 [1,15; 2,19]	NNH = 20 [12; 56]
	st. 3 / 4	4/954 (0,4)	bd	5/554 (0,9)	bd	0,46 [0,13; 1,72]	RD = -0,005 [-0,01; 0,004]	4/954 (0,4)	bd	5/554 (0,9)	bd	0,46 [0,13; 1,72]	RD = -0,005 [-0,01; 0,004]
Zmęczenie lub astenia ^a (OI)	ogółem	151/954 (15,8)	11,3	63/554 (11,4)	11,1	1,39 [1,06; 1,83]	NNH = 22 [12; 106]	bd ^b	bd ^b	bd ^b	bd ^b	-	-
	st. 3 / 4	6/954 (0,6)	bd	6/554 (1,1)	bd	0,58 [0,19; 1,79]	RD = -0,005 [-0,01; 0,01]	bd ^c	bd	bd ^c	bd	-	-
Wysypka ^d (OI)	ogółem	28/954 (2,9)	2,1	5/554 (0,9)	0,9	3,25 [1,26; 8,37]	NNH = 49 [29; 142]	30/954 (3,1)	2,0	6/554 (1,1)	1,0	2,90 [1,22; 6,93]	NNH = 48 [28; 151]
	st. 3 / 4	1/954 (0,1)	bd	0/554 (0)	bd	1,74 [0,07; 42,72]	RD = 0,001 [-0,002; 0,005]	2/954 (0,2)	bd	1/554 (0,2)	bd	1,16 [0,11; 12,78]	RD = 0,0003 [-0,004; 0,005]
Nadciśnienie	ogółem	63/954 (6,6)	4,7	29/554 (5,2)	5,1	1,26 [0,82; 1,93]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	74/954 (7,8)	4,9	36/554 (6,5)	5,8	1,19 [0,81; 1,75]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	st. 3 / 4	30/954 (3,1)	bd	12/554 (2,2)	bd	1,45 [0,75; 2,81]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	33/954 (3,5)	bd	13/554 (2,3)	bd	1,47 [0,78; 2,78]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Nadciśnienie ^e (OI)	ogółem	70/954 (7,3)	5,2	33/554 (6,0)	5,8	1,23 [0,83; 1,84]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	32/954 (3,4)	bd	13/554 (2,3)	bd	1,43 [0,76; 2,70]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd	bd	bd	bd	-	-
Uderzenia gorąca	ogółem	50/954 (5,2)	3,7	23/554 (4,2)	4,1	1,26 [0,78; 2,05]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	57/954 (6,0)	3,8	25/554 (4,5)	4,0	1,32 [0,84; 2,09]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND

Punkt końcowy		DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ból stawów	ogółem	77/954 (8,1)	5,8	51/554 (9,2)	9,0	0,88 [0,63; 1,23]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	3/954 (0,3)	bd	2/554 (0,4)	bd	0,87 [0,15; 5,20]	RD = -0,0005 [-0,01; 0,01]	bd	bd	bd	bd	-	-
Ból w kończynach	ogółem	55/954 (5,8)	4,1	18/554 (3,2)	3,2	1,77 [1,05; 2,99]	NNH = 39 [21; 234]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	1/554 (0,2)	bd	0,19 [0,01; 4,75]	RD = -0,002 [-0,01; 0,003]	bd	bd	bd	bd	-	-
Bóle mięśniowo-szkieletowe	ogółem	37/954 (3,9)	2,8	11/554 (2,0)	1,9	1,95 [1,005; 3,80]	NNH = 52 [27; 489]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	1/954 (0,1)	bd	1/554 (0,2)	bd	0,58 [0,04; 9,27]	RD = -0,001 [-0,005; 0,003]	bd	bd	bd	bd	-	-
Biegunka	ogółem	66/954 (6,9)	4,9	31/554 (5,6)	5,5	1,24 [0,82; 1,87]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	1/554 (0,2)	bd	0,19 [0,01; 4,75]	RD = -0,002 [-0,01; 0,003]	bd	bd	bd	bd	-	-
Upadki	ogółem	36/954 (3,8)	2,7	23/554 (4,2)	4,1	0,91 [0,54; 1,52]	RD = -0,004 [-0,02; 0,02]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	8/954 (0,8)	bd	4/554 (0,7)	bd	1,16 [0,35; 3,84]	RD = 0,001 [-0,01; 0,01]	bd	bd	bd	bd	-	-
Upadki, w tym wypadki (OI)	ogółem	40/954 (4,2)	3,0	26/554 (4,7)	4,6	0,89 [0,55; 1,45]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	50/954 (5,2)	3,3	27/554 (4,9)	4,3	1,08 [0,68; 1,70]	RD = 0,004 [-0,02; 0,03]
	st. 3 / 4	8/954 (0,8)	bd	4/554 (0,7)	bd	1,16 [0,35; 3,84]	RD = 0,001 [-0,01; 0,01]	9/954 (0,9)	bd	4/554 (0,7)	bd	1,31 [0,40; 4,22]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
Zmniejszenie masy ciała (OI)	ogółem	34/954 (3,6)	2,5	12/554 (2,2)	2,1	1,65 [0,86; 3,15]	RD = 0,01 [-0,003; 0,03]	40/954 (4,2)	2,6	14/554 (2,5)	2,2	1,66 [0,91; 3,02]	RD = 0,02 [-0,002; 0,03]
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND

Punkt końcowy		DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT		PLC + ADT		DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	EAIR / 100 pts	n/N (%)	EAIR / 100 pts	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Złamania ^f (OI)	ogółem	40/954 (4,2)	3,0	20/554 (3,6)	3,5	1,16 [0,69; 1,97]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	52/954 (5,5)	3,4	20/554 (3,6)	3,2	1,51 [0,91; 2,50]	RD = 0,02 [-0,003; 0,04]
	st. 3 / 4	9/954 (0,9)	bd	5/554 (0,9)	bd	1,05 [0,35; 3,10]	RD = 0,0004 [-0,01; 0,01]	10/954 (1,0)	bd	5/554 (0,9)	bd	1,16 [0,40; 3,38]	RD = 0,001 [-0,01; 0,01]
Niedoczynność tarczycy (OI)	ogółem	2/954 (0,2)	bd	0/554 (0)	bd	2,91 [0,14; 60,42]	RD = 0,002 [-0,002; 0,01]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND	bd	bd	bd	bd	-	-
Choroba niedokrwienne serca ^g (OI)	ogółem	31/954 (3,2)	2,3	14/554 (2,5)	2,4	1,29 [0,69; 2,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	38/954 (4,0)	2,5	15/554 (2,7)	2,4	1,47 [0,82; 2,65]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
	st. 3 / 4	16/954 (1,7)	bd	2/554 (0,4)	bd	4,65 [1,07; 20,13]	NNH = 75 [44; 277]	19/954 (2,0)	bd	2/554 (0,4)	bd	5,52 [1,29; 23,60]	NNH = 61 [37; 163]
Niewydolność serca ^h (OI)	ogółem	18/954 (1,9)	1,3	5/554 (0,9)	0,9	2,09 [0,78; 5,60]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]	18/954 (1,9)	1,2	5/554 (0,9)	0,8	2,09 [0,78; 5,60]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
	st. 3 / 4	5/954 (0,5)	bd	0/554 (0)	bd	6,39 [0,35; 115,39]	RD = 0,01 [-0,0002; 0,01]	4/954 (0,4)	bd	0/554 (0)	bd	5,23 [0,28; 96,96]	RD = 0,004 [-0,001; 0,01]
Świąd	ogółem	16/954 (1,7)	1,2	11/554 (2,0)	1,9	0,84 [0,39; 1,81]	RD = -0,003 [-0,02; 0,01]	bd	bd	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND	bd	bd	bd	bd	-	-
Drgawki (OI)	ogółem	2/954 (0,2)	0,2	1/554 (0,2)	0,2	1,16 [0,11; 12,78]	RD = 0,0003 [-0,004; 0,005]	2/954 (0,2)	0,1	1/554 (0,2)	0,2	1,16 [0,11; 12,78]	RD = 0,0003 [-0,004; 0,005]
	st. 3 / 4	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND	0/954 (0)	bd	0/554 (0)	bd	ND	ND

Źródło: Fizazi 2019a; Raport EMA dla Nubeqa. OI – zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (ang., *of interest*); EAIR – częstość zdarzeń dostosowana do ekspozycji (ang. *exposure-adjusted incidence rate*). Kolorem **żółtym** oznaczono brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść PLC + ADT.

a) W tym: stany osłabienia, zaburzenia świadomości, spadek siły i energii, złe samopoczucie, letarg, osłabienie, zmęczenie.

b) Astenię raportowano u 38/954 (4,0) pacjentów w grupie DAR + ADT (EAIR: 2,5) i u 17/554 (3,1) pacjentów w grupie PLC + ADT (EAIR: 2,7); RR = 1,30 [0,74; 2,28]; RD = 0,01 [-0,01; 0,03].

c) Astenię w stopniu 3 lub 4 raportowano u 2/954 (0,2) pacjentów w grupie DAR + ADT i 2/554 (0,4) pacjentów w grupie PLC + ADT; RR = 0,58 [0,08; 4,11]; RD = -0,002 [-0,01; 0,004].

d) W tym: zapalenie skóry, rumień, wysypka, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka kros kowa.

e) W tym: zwiększone ciśnienie krwi, zwiększone ciśnienie skurczowe krwi, nadciśnienie samoistne, nadciśnienie.

f) W tym: złamania i przemieszczenia, złamania kończyny i przemieszczenia, złamania czaszki, złamania kości twarzy i przemieszczenia, złamania kręgosłupa i przemieszczenia, złamania klatki piersiowej i przemieszczenia.

g) W tym: choroba wieńcowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, stwardnienie tętnic wieńcowych, choroba naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej.

h) W tym: niewydolność serca niezaklasyfikowana gdzie indziej, ostra / przewlekła / zastoinowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

6.1.2.3. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Analiza wyników badań ARAMIS wskazuje, że terapia DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT przyczyniała się do zwiększenia ryzyka nieprawidłowych badań laboratoryjnych, takich jak:

- zmniejszenia liczby neutrofilii, zarówno w stopniu 1–4, jak i 3–4,
- zwiększenia stężenia bilirubiny w stopniu 1–4,
- wzrostu AST w stopniu 1–4 (Tabela 27).

Tabela 27.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	st. 1–4	186/951 (19,6)	52/552 (9,4)	2,08 [1,56; 2,77]	NNH = 9 [7; 15]
	st. 3 / 4	33/951 (3,5)	3/552 (0,5)	6,38 [1,97; 20,72]	NNH = 34 [23; 62]
Zwiększenie stężenia bilirubiny	st. 1–4	156/951 (16,4)	38/552 (6,9)	2,38 [1,70; 3,34]	NNH = 10 [7; 15]
	st. 3 / 4	1/951 (0,1)	0/552 (0)	1,74 [0,07; 42,70]	RD = 0,001 [-0,003; 0,005]
Wzrost AST	st. 1–4	214/952 (22,5)	75/552 (13,6)	1,65 [1,30; 2,11]	NNH = 11 [7; 20]
	st. 3 / 4	5/952 (0,5)	0/552 (0,2)	6,38 [0,35; 115,22]	RD = 0,01[-0,0002; 0,01]

Źródło: Raport EMA dla Nubeqa; Raport FDA dla Nubeqa.

Kolorem **żółtym** oznaczono brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść PLC + ADT.

7. Porównanie pośrednie DAR + ADT vs APA + ADT – zestawienie jakościowe

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy DAR + ADT i APA + ADT na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było dla wybranych punktów końcowych, tj.: MFS, OS, PFS, czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czasu do progresji PSA oraz odpowiedzi PSA, jak również zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu badaniach.

Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

W obu badaniach wykazano przewagę terapii złożonej nad PLC + ADT. Mediany przeżycia wolnego od przerzutów były zbliżone w grupach badanych i wynosiły 40,4 miesiąca w grupie DAR + ADT i 40,5 miesiąca w grupie APA + ADT. Estymowane prawdopodobieństwo MFS było porównywalne pomiędzy grupami DAR + ADT i APA + ADT po 12 miesiącach (83% vs 87%), po 24 miesiącach (70% vs 70%), a także po 36 miesiącach (54% vs 57%). Różnice obserwowano natomiast w grupach PLC + ADT.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu ARAMIS, w analizie ostatecznej dla OS, wykazano, że stosowanie DAR + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego o 31% względem PLC + ADT. W pracy SPARTAN w drugiej analizie okresowej (przeprowadzonej po zbliżonej do badania ARAMIS liczbie zdarzeń), różnica w OS pomiędzy APA + ADT i PLC + ADT nie osiągnęła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności dla analizy *superiority*. Niemniej w analizie ostatecznej badania SPARTAN, przeprowadzonej po wystąpieniu 428 zdarzeń, również wykazano, że stosowanie APA + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego o 22% względem PLC + ADT. Estymowane prawdopodobieństwa przeżycia w kolejnych latach obserwacji były zbliżone w obu badaniach.

Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Zarówno terapia DAR + ADT, jak i APA + ADT charakteryzują się lepszą skutecznością niż PLC + ADT w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w obu badaniach, tj. przeżycia wolnego od progresji, czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czasu do progresji PSA. Odpowiedź PSA również istotnie częściej uzyskiwali pacjenci w grupach leczonych schematami złożonymi (tj. DAR + ADT i APA + ADT) niż chorzy otrzymujący wyłącznie ADT (PLC + ADT).

Bezpieczeństwo

Wyniki zestawienia jakościowego pokazują, że oba porównywane schematy złożone (DAR + ADT, APA + ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, przy czym w przypadku DAR + ADT dotyczyło to tylko analizy łącznej (ogółem), podczas gdy w przypadku APA + ADT znamienne wyższe ryzyko odnotowano zarówno w analizie łącznej (ogółem), jak również dla zdarzeń stopnia 3. lub 4. oraz dla zdarzeń określonych jako ciężkie. W pierwszorzędowej analizie ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie częściej w grupie stosującej terapię DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT, z kolei w badaniu SPARTAN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA + ADT a PLC + ADT. W badaniu SPARTAN odsetki zdarzeń niepożądanych były wyższe niż w badaniu ARAMIS, przy czym dotyczyło to obu ramion.

Zestawienie jakościowe wyników analizy ostatecznej wskazuje, że zarówno terapia DAR + ADT, jak i APA + ADT zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń w stopniu 3. i 4. względem PLC + ADT. Niemniej ryzyko ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia było istotnie statystycznie wyższe u osób stosujących APA + ADT względem PLC + ADT, czego nie obserwowano w analizie ostatecznej dla porównania DAR + ADT względem PLC + ADT. Należy jednak mieć na uwadze, że mediana czasu ekspozycji na terapię w badaniu SPARTAN w grupie APA + ADT była o 21,4 miesiąca dłuższa niż w grupie PLC + ADT, z kolei w badaniu ARAMIS różnica ta wynosiła 6,9 miesiąca. Z tego względu, na podstawie wyników analiz ostatecznych obu badań, nie jest możliwe porównanie bezpieczeństwa interwencji złożonych DAR + ADT i APA + ADT.

Szczegółowa analiza wyników (pierwszorzędowa) badania ARAMIS i SPARTAN wskazuje, że oba porównywane schematy złożone (DAR + ADT, APA + ADT) zwiększają ryzyko zmęczenia, wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach. Ponadto DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT przyczyniał się do wzrostu ryzyka bólów mięśniowo-szkieletowych i choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. i 4., czego nie obserwowano w przypadku APA + ADT. Z kolei w badaniu SPARTAN stwierdzono, że stosowanie APA + ADT w porównaniu z PLC + ADT wiązało się dodatkowo ze zwiększonym ryzykiem wysypki w stopniu 3. lub 4., uderzeń gorąca, bólu stawów, biegunek, upadków, zmniejszenia masy ciała, złamań (w tym w stopniu 3. lub 4.), niedoczynności tarczycy oraz świądu. Należy również dodać, że ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne, DAR nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego może być stosowany również u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Analiza wyników badań laboratoryjnych wskazuje, że zarówno stosowanie DAR + ADT, jak i APA + ADT wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zmniejszenia liczby neutrofilów oraz zwiększonym stężeniem bilirubiny we krwi. Dodatkowo z terapią DAR + ADT związane było zwiększone ryzyko zmniejszenia liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. oraz wzrostu AST.

Podsumowanie

Zestawienie jakościowe wyników badań ARAMIS (DAR + ADT) i SPARTAN (APA + ADT) wskazuje, że obie terapie w sposób istotny statystycznie poprawiają przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie wolne od przerzutów w porównaniu z PLC + ADT, a uzyskiwane efekty mierzone odsetkiem pacjentów wolnych od zdarzeń w poszczególnych punktach czasowych były zbliżone. Obie terapie posiadają również potwierdzony wpływ na przeżycie całkowite.

Zarówno stosowanie DAR + ADT, jak i APA + ADT związane jest ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w stopniu 3. i 4., a uwzględniając rodzaj dolegliwości – obie terapie częściej powodowały wysypkę, zmęczenie oraz bóle kończyn. Dodatkowo, w grupie DAR + ADT częściej niż grupie PLC + ADT raportowano wystąpienie choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. lub 4, natomiast w grupie APA + ADT częściej występowały bóle stawów, uderzenia gorąca, biegunka, upadki i złamania, zmniejszenie masy ciała, niedoczynność tarczycy oraz świąd.

Tabela 28.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównań DAR + ADT vs PLC + ADT i APA + ADT i PLC + ADT

Punkt końcowy	ARAMIS				SPARTAN			
	Mediana OB	DAR + ADT (N = 955)	PLC + ADT (N = 554)	HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT (N = 806)	PLC + ADT (N = 401)	HR [95% CI]
Skuteczność								
MFS (mediana [95% CI])	17,9 mies. (FA)	40,4 mies. [34,3; NR]	18,4 mies. [15,5; 22,3]	HR = 0,41 [0,34; 0,50]^a (<i>p</i> < 0,001)	20,3 mies. (FA)	40,5 mies. [NR; NR]	16,2 mies. [14,59; 18,40]	HR = 0,28 [0,23; 0,35] (<i>p</i> < 0,001)
	17,9 mies. (FA)	40,5 mies. [35,8; NR]	22,1 mies. [18,3; 25,8]	HR = 0,36 [0,29; 0,44]^b (<i>p</i> < 0,001)				
Estymowane prawdopodobieństwo MFS [95% CI]	12 mies.	0,83 [0,80; 0,85]	0,64 [0,59; 0,68]	ND	20,3 mies. (FA)	0,87 [0,84; 0,89]	0,59 [0,54; 0,64]	ND
	24 mies.	0,70 [0,66; 0,74]	0,42 [0,35; 0,48]	ND		0,70 [0,66; 0,74]	0,33 [0,26; 0,39]	ND
	36 mies.	0,54 [0,47; 0,62]	0,27 [0,16; 0,38]	ND		0,57 [0,51; 0,64]	0,13 [0,02; 0,37]	ND
OS (mediana [95% CI])	17,9 mies. (IA)	NR [44,5; NR]	NR [NR; NR]	HR = 0,71 [0,50; 0,99] (<i>p</i> = 0,045) ^c	20,3 mies. (IA1)	NR [NR; NR]	39,0 mies. [39,03; NR]	HR = 0,70 [0,47; 1,04] (<i>p</i> = 0,07)
	41,0 mies. (IA2)				NR	NR	HR = 0,75 [0,59; 0,96] (<i>p</i> = 0,0197) ^d	
	29,1 mies. (FA)	NR	NR	HR = 0,69 [0,53; 0,88] (<i>p</i> = 0,003)	52,0 mies. (FA)	73,9 mies. [bd]	59,9 mies. [bd]	HR = 0,78 [0,64; 0,96] (<i>p</i> = 0,0161)
Estymowane prawdopodobieństwo OS [95% CI]	12 mies.			ND	20,3 mies. (IA1)	0,98 [0,97; 0,99]	0,97 [0,95; 0,99]	ND
	24 mies.			ND		0,92 [0,89; 0,94]	0,88 [0,84; 0,92]	ND
	36 mies.			ND		0,79 [0,71; 0,86]	0,76 [0,65; 0,84]	ND
	48 mies.			ND		bd	bd	ND

Punkt końcowy	ARAMIS				SPARTAN			
	Mediana OB	DAR + ADT (N = 955)	PLC + ADT (N = 554)	HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT (N = 806)	PLC + ADT (N = 401)	HR [95% CI]
PFS (mediana [95% CI])	17,9 mies.	36,8 mies. [32,9; NR]	14,8 mies. [11,8; 18,4]	HR = 0,38 [0,32; 0,45] ($p < 0,001$)	20,3 mies.	40,5 mies. [NR; NR]	14,7 mies. [14,49; 18,37]	HR = 0,29 [0,24; 0,36] ($p < 0,001$)
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej (mediana [95% CI])	17,9 mies. (IA)	NR [NR; NR]	38,2 mies. [35,6; 41,9]	HR = 0,43 [0,31; 0,60] ($p < 0,001$)	20,3 mies. (IA1)	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	HR = 0,44 [0,29; 0,66] ($p < 0,0001$)
	29,1 mies. (FA)	NR [bd]	NR [bd]	HR = 0,58 [0,44; 0,76] ($p < 0,00004$)	41,0 mies. (IA1)	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	HR = 0,60 [0,45; 0,80] (bd)
					52,0 mies. (FA)	NR [bd]	NR [bd]	HR = 0,63 [0,49; 0,81] ($p = 0,0002$)
Czas do progresji PSA (mediana [95% CI])	17,9 mies.	33,1 mies. [25,9; NR]	7,3 mies. [3,9; 7,4]	HR = 0,13 [0,11; 0,16] ($p < 0,001$)	20,3 mies.	NR [bd]	3,7 mies. [bd]	HR = 0,06 [0,05; 0,08] (bd)
Odpowiedź PSA (% pts.)	17,9 mies.	84%	8%	RR = 10,29 [7,76; 13,63]	20,3 mies.	90%	2%	RR = 39,97 [20,94; 76,28]
Bezpieczeństwo – analiza pierwszorzędowa								
AE [n/N (%)]	ogółem	794/954 (83)	426/554 (77)	RR = 1,08 [1,03; 1,14]		775/803 (97)	371/398 (93)	RR = 1,04 [1,01; 1,07]
	st. 3 / 4	236/954 (25)	108/554 (19)	RR = 1,27 [1,04; 1,55]	20,3 mies.	362/803 (45)	136/398 (34)	RR = 1,32 [1,13; 1,54]
	st. 5	37/954 (4)	18/554 (3)	RR = 1,19 [0,69; 2,08]		10/803 (1)	1/398 (<1)	RR = 4,96 [0,64; 38,58]
SAE [n/N (%)]	ogółem	237/954 (25)	111/554 (20)	RR = 1,24 [1,02; 1,51]	20,3 mies.	199/803 (25)	92/398 (23)	RR = 1,07 [0,86; 1,33]
	st. 3 / 4	151/954 (16)	70/554 (13)	RR = 1,25 [0,96; 1,63]		150/803 (19)	76/398 (19)	RR = 0,98 [0,76; 1,25]
AE związane z leczeniem [n/N (%)]	ogółem	258/954 (27)	110/554 (20)	RR = 1,36 [1,12; 1,66]	20,3 mies.	565/803 (70)	216/398 (54)	RR = 1,30 [1,17; 1,43]
	st. 3 / 4	27/954 (3)	14/554 (3)	RR = 1,12 [0,59; 2,12]		113/803 (14)	17/398 (4)	RR = 3,29 [2,01; 5,41]
	SAE	10/954 (1)	6/554 (1)	RR = 0,97 [0,35; 2,65]		31/803 (4)	6/398 (2)	RR = 2,56 [1,08; 6,09]
AE prowadzące do zaprzestania terapii [n/N (%)]	ogółem	85/954 (9)	48/554 (9)	RR = 1,03 [0,73; 1,44]	20,3 mies.	85/803 (11)	28/398 (7)	RR = 1,50 [0,999; 2,27]
Zmęczenie [n/N (%)]	ogółem	115/954 (12)	48/554 (9)	RR = 1,39 [1,01; 1,92]	20,3 mies.	244/803 (30)	84/398 (21)	RR = 1,44 [1,16; 1,79]
	st. 3 / 4	4/954 (<1)	5/554 (1)	RR = 0,46 [0,13; 1,72]		7/803 (1)	1/398 (<1)	RR = 3,47 [0,43; 28,10]

Punkt końcowy	ARAMIS				SPARTAN			
	Mediana OB	DAR + ADT (N = 955)	PLC + ADT (N = 554)	HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT (N = 806)	PLC + ADT (N = 401)	HR [95% CI]
Zmęczenie / astenia ^e [n/N (%)]	ogółem	151/954 (16)	63/554 (11)	RR = 1,39 [1,06; 1,83]	20,3 mies.	244/803 (30)	84/398 (21)	RR = 1,44 [1,16; 1,79]
	17,9 mies. st. 3 / 4	6/954 (1)	6/554 (1)	RR = 0,58 [0,19; 1,79]		7/803 (1)	1/398 (<1)	RR = 3,47 [0,43; 28,10]
Wysypka [n/N (%)]	ogółem	28/954 (3)	5/554 (1)	RR = 3,25 [1,26; 8,37]	20,3 mies.	191/803 (24)	22/398 (6)	RR = 4,30 [2,81; 6,58]
	17,9 mies. st. 3 / 4	1/954 (<1)	0/554 (0)	RR = 1,74 [0,07; 42,72]		42/803 (5)	1/398 (<1)	RR = 20,82 [2,88; 150,70]
Nadciśnienie [n/N (%)]	ogółem	63/954 (7)	29/554 (5)	RR = 1,26 [0,82; 1,93]	20,3 mies.	199/803 (25)	79/398 (20)	RR = 1,25 [0,99; 1,57]
	17,9 mies. st. 3 / 4	30/954 (3)	12/554 (2)	RR = 1,45 [0,75; 2,81]		115/803 (14)	47/398 (12)	RR = 1,21 [0,88; 1,67]
Uderzenia gorąca [n/N (%)]	ogółem	50/954 (5)	23/554 (4)	RR = 1,26 [0,78; 2,05]	20,3 mies.	113/803 (14)	34/398 (9)	RR = 1,65 [1,14; 2,37]
	17,9 mies. st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND		0/803 (0)	0/398 (0)	ND
Ból stawów [n/N (%)]	ogółem	77/954 (8)	51/554 (9)	RR = 0,88 [0,63; 1,23]	20,3 mies.	128/803 (16)	30/398 (8)	RR = 2,11 [1,45; 3,09]
	17,9 mies. st. 3 / 4	3/954 (0,3)	2/554 (0,4)	RR = 0,87 [0,15; 5,20]		0/803 (0%)	0/398 (0%)	ND
Ból w kończynach [n/N (%)]	ogółem	55/954 (6)	18/554 (3,2)	RR = 1,77 [1,05; 2,99]	20,3 mies.	73/803 (9)	20/398 (5)	RR = 1,81 [1,12; 2,92]
Bóle mięśniowo-szkieletowe [n/N (%)]	ogółem	37/954 (3,9)	11/554 (2)	RR = 1,95 [1,005; 3,80]	20,3 mies.	38/803 (5)	16/398 (4)	RR = 1,18 [0,66; 2,08]
Biegunka [n/N (%)]	ogółem	66/954 (7)	31/554 (6)	RR = 1,24 [0,82; 1,87]	20,3 mies.	163/803 (20)	60/398 (15)	RR = 1,35 [1,03; 1,76]
	17,9 mies. st. 3 / 4	0/954 (0)	1/554 (<1)	RR = 0,19 [0,01; 4,75]		8/803 (1)	2/398 (1)	RR = 1,98 [0,42; 9,29]
Upadki [n/N (%)]	ogółem	36/954 (4)	23/554 (4)	RR = 0,91 [0,54; 1,52]	20,3 mies.	125/803 (16)	36/398 (9)	RR = 1,72 [1,21; 2,44]
	17,9 mies. st. 3 / 4	8/954 (1)	4/554 (1)	RR = 1,16 [0,35; 3,84]		14/803 (2)	3/398 (1)	RR = 2,31 [0,67; 8,00]
Upadki / wypadki ^f [n/N (%)]	ogółem	40/954 (4)	26/554 (5)	RR = 0,89 [0,55; 1,45]	20,3 mies.	125/803 (16)	36/398 (9)	RR = 1,72 [1,21; 2,44]
	17,9 mies. st. 3 / 4	8/954 (1)	4/554 (1)	RR = 1,16 [0,35; 3,84]		14/803 (2)	3/398 (1)	RR = 2,31 [0,67; 8,00]
Zmniejszenie masy ciała [n/N (%)]	ogółem	34/954 (4)	12/554 (2)	RR = 1,65 [0,86; 3,15]	20,3 mies.	129/803 (16)	25/398 (6)	RR = 2,56 [1,70; 3,86]
	17,9 mies. st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND		9/803 (1%)	1/398 (<1%)	RR = 4,46 [0,57; 35,09]
Złamania [n/N (%)]	ogółem	40/954 (4)	20/554 (4)	RR = 1,16 [0,69; 1,97]	20,3 mies.	94/803 (12)	26/398 (7)	RR = 1,79 [1,18; 2,72]

Punkt końcowy	ARAMIS				SPARTAN				
	Mediana OB	DAR + ADT (N = 955)	PLC + ADT (N = 554)	HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT (N = 806)	PLC + ADT (N = 401)	HR [95% CI]	
Niedoczynność tarczycy [n/N (%)]	st. 3 / 4	9/954 (1)	5/554 (1)	RR = 1,05 [0,35; 3,10]		22/803 (3)	3/398 (1)	RR = 3,63 [1,09; 12,07]	
	ogółem	17,9 mies.	2/954 (<1)	0/554 (0)	RR = 2,91 [0,14; 60,42]	20,3 mies.	65/803 (8)	8/398 (2)	RR = 4,03 [1,95; 8,31]
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND		0/803 (0%)	0/398 (0%)	ND	
Choroba niedokrwienna serca [n/N (%)]	ogółem	17,9 mies.	31/954 (3)	14/554 (3)	RR = 1,29 [0,69; 2,40]	20,3 mies.	30/803 (4)	8/398 (2)	RR = 1,86 [0,86; 4,02]
	st. 3 / 4	16/954 (2)	2/554 (<1)	RR = 4,65 [1,07; 20,13]		10/803 (1)	5/398 (1)	RR = 0,99 [0,34; 2,88] ^d	
Niewydolność serca [n/N (%)]	ogółem	17,9 mies.	18/954 (2)	5/554 (1)	RR = 2,09 [0,78; 5,60]	20,3 mies.	18/803 (2)	4/398 (1)	RR = 2,23 [0,76; 6,55]
	st. 3 / 4	5/954 (1)	0/554 (0)	RR = 6,39 [0,35; 115,39]		6/803 (1)	2/398 (1)	RR = 1,49 [0,30; 7,33] ^d	
Świąd [n/N (%)]	ogółem	17,9 mies.	16/954 (2)	11/554 (2)	RR = 0,84 [0,39; 1,81]	20,3 mies.	50/803 (6)	6/398 (2)	RR = 4,13 [1,79; 9,55]
Drgawki [n/N (%)]	ogółem	17,9 mies.	2/954 (<1)	1/554 (<1)	RR = 1,16 [0,11; 12,78]	20,3 mies.	2/803 (<1)	0/398 (0)	RR = 2,48 [0,12; 51,56]
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND		0/803 (0%)	0/398 (0%)	ND	
Zmniejszenie liczby neutrofilii [n/N (%)]	st. 1–4	17,9 mies.	186/951 (20)	52/552 (9)	RR = 2,08 [1,56; 2,77]	20,3 mies.	117/795 (15)	33/394 (8)	RR = 1,76 [1,22; 2,54]
	st. 3 / 4	33/951 (3)	3/552 (1)	RR = 6,38 [1,97; 20,72]		6/795 (1)	1/394 (<1)	RR = 2,97 [0,36; 24,61]	
Zwiększenie stężenia bilirubiny [n/N (%)]	st. 1–4	17,9 mies.	156/951 (16)	38/552 (7)	RR = 2,38 [1,70; 3,34]	20,3 mies.	4/798 (1)	23/394 (6)	RR = 0,09 [0,03; 0,25]
	st. 3 / 4	1/951 (<1)	0/552 (0)	RR = 1,74 [0,07; 42,70]		1/798 (<1)	1/394 (<1)	RR = 0,49 [0,03; 7,87]	
Wzrost AST [n/N (%)]	st. 1–4	17,9 mies.	214/952 (22)	75/552 (14)	RR = 1,65 [1,30; 2,11]	20,3 mies.	135/798 (17)	58/394 (15)	RR = 1,15 [0,87; 1,53]
	st. 3 / 4	5/952 (1)	0/552 (<1)	RR = 6,38 [0,35; 115,22]		3/798 (<1)	0/394 (0)	RR = 3,46 [0,18; 66,83]	
Bezpieczeństwo – analiza ostateczna									
AE [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	818/954 (86)	439/554 (79)	RR = 1,08 [1,03; 1,14]	52,0 mies.	781/803 (97)	373/398 (94)	RR = 1,04 [1,01; 1,07]
	st. 3 / 4	251/954 (26)	120/554 (22)	RR = 1,21 [1,004; 1,47]		449/803 (56)	145/398 (36)	RR = 1,53 [1,33; 1,77]	
SAE [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	249/954 (26)	121/554 (22)	RR = 1,20 [0,99; 1,45]	52,0 mies.	290/803 (36)	99/398 (25)	RR = 1,45 [1,20; 1,76]
AE prowadzące do zaprzestania terapii [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	85/954 (9)	48/554 (9)	RR = 1,03 [0,73; 1,44]	52,0 mies.	120/803 (15)	29/398 (7)	RR = 2,05 [1,39; 3,02]
	st. 3 / 4	5/954 (1)	9/554 (2)	RR = 0,32 [0,11; 0,96] ^e		bd	bd	ND	

Punkt końcowy	ARAMIS				SPARTAN				
	Mediana OB	DAR + ADT (N = 955)	PLC + ADT (N = 554)	HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT (N = 806)	PLC + ADT (N = 401)	HR [95% CI]	
Zmęczenie [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	126/954 (13)	46/554 (8)	RR = 1,59 [1,15; 2,19]	52,0 mies.	262/803 (33)	85/398 (21)	RR = 1,53 [1,23; 1,89]
	st. 3 / 4		4/954 (<1)	5/554 (1)	RR = 0,46 [0,13; 1,72]		7/803 (1)	1/398 (<1)	RR = 3,47 [0,43; 28,10]
Wysypka	ogółem	29,1 mies.	30/954 (3)	6/554 (1)	RR = 2,90 [1,22; 6,93]	52,0 mies.	bd	bd	bd
	st. 3 / 4		2/954 (<1)	1/554 (<1)	RR = 1,16 [0,11; 12,78]		42/803 (5)	1/398 (<1)	RR = 20,82 [2,88; 150,70]
Nadciśnienie [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	74/954 (8)	36/554 (6)	RR = 1,19 [0,81; 1,75]	52,0 mies.	225/803 (28)	83/398 (21)	RR = 1,34 [1,08; 1,68]
	st. 3 / 4		33/954 (3)	13/554 (2)	RR = 1,47 [0,78; 2,78]		131/803 (16)	49/398 (12)	RR = 1,33 [0,98; 1,80]
Uderzenia gorąca [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	57/954 (6)	25/554 (5)	RR = 1,32 [0,84; 2,09]	52,0 mies.	122/803 (15)	34/398 (9)	RR = 1,78 [1,24; 2,55]
	st. 3 / 4		0/954 (0)	0/554 (0)	ND		0/803 (0)	0/398 (0)	ND
Upadki / wypadki ^f [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	50/954 (5)	27/554 (5)	RR = 1,08 [0,68; 1,70]	52,0 mies.	177/803 (22)	38/398 (10)	RR = 2,31 [1,66; 3,21]
	st. 3 / 4		9/954 (1)	4/554 (1)	RR = 1,31 [0,40; 4,22]		22/803 (3)	3/398 (1)	RR = 3,63 [1,09; 12,07]
Zmniejszenie masy ciała [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	40/954 (4)	14/554 (3)	RR = 1,66 [0,91; 3,02]	52,0 mies.	157/803 (20)	26/398 (7)	RR = 2,99 [2,01; 4,45]
	st. 3 / 4		0/954 (0)	0/554 (0)	ND		12/803 (2)	1/398 (<1)	RR = 5,95 [0,78; 45,58]
Złamania [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	52/954 (5)	20/554 (4)	RR = 1,51 [0,91; 2,50]	52,0 mies.	bd	bd	bd
	st. 3 / 4		10/954 (1)	5/554 (1)	RR = 1,16 [0,40; 3,38]		39/803 (5)	4/398 (1)	RR = 4,83 [1,74; 13,43]
Choroba niedokrwienna serca [n/N (%)]	ogółem	29,1 mies.	38/954 (4)	15/554 (3)	RR = 1,47 [0,82; 2,65]	52,0 mies.	bd	bd	bd
	st. 3 / 4		19/954 (2)	2/554 (<1)	RR = 5,52 [1,29; 23,60]		21/803 (3)	7/398 (2)	RR = 1,49 [0,64; 3,47]

IA – analiza pośrednia (*interim analysis*); FA – analiza ostateczna (*final analysis*). Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT/APA + ADT względem PLC + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT/APA + ADT a PLC + ADT, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść PLC + ADT

a) Analiza bez cenzurowania;

b) Analiza z cenzurowaniem (ocenzurowano dane pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji);

c) Wartość parametru p nie przekroczyła wcześniej ustalonego poziomu istotności dla analizy pośredniej ($\alpha = 0,0002$);

d) Wartość parametru p nie przekroczyła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności wynoszącego 0,0121;

e) W badaniu ARAMIS: stany osłabienia, zaburzenia świadomości, spadek siły i energii, zle samopoczucie, letarg, osłabienie, zmęczenie; w badaniu SPARTAN jako zmęczenie;

f) W badaniu ARAMIS przedstawiono również wynik obejmujący upadki i upadki raportowane jako wypadki, w badaniu SPARTAN przedstawiono wynik dla upadków;

g) Uzyskany wynik porównania jest niejednoznaczny – wartość parametru względnego wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, z kolei wartość parametru bezwzględnego na ich brak.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DAR oraz APA opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DAR oraz APA na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA. Agencja EMA klasyfikuje jednak DAR i APA jako preparaty objęte dodatkowym monitoringiem.

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia DAR na rynek (rok 2016) odnotowano 45 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Tabela 29) [22].

W 2020 roku (stan na miesiąc czerwiec) zgłoszono 30 rekordów po zastosowaniu DAR oraz 440 w przypadku zastosowania APA [22].

Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [23].

Tabela 29.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2020) [22]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	DAR	APA
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2016	2018
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	9
Zaburzenia serca	–	37
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	–	1
Zaburzenia słuchu i błędnika	–	10
Zaburzenia endokrynologiczne	–	12
Zaburzenia wzroku/oka	1	13

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	DAR	APA
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11	209
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	14	447
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	4
Zaburzenia układu immunologicznego	–	6
Infekcje i infestacje	5	51
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7	124
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	5	194
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	58
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	89
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2	33
Zaburzenia układu nerwowego	9	168
Problemy z produktem	–	15
Zaburzenia psychiczne	4	67
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3	29
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	16
Zaburzenia układu oddechowego	2	50
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6	279
Okoliczności społeczne	–	8
Procedury chirurgiczne i medyczne	–	137
Zaburzenia naczyniowe	1	98

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo DAR w populacji pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutu. Charakterystykę oraz najważniejsze wnioski z wyników włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 30). Odnalezione opracowania poddano ocenie metodologicznej, posługując się skalą AMSTAR II, szczegółową ocenę prac zaprezentowano w aneksie (Aneks C.2).

Tabela 30.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych opracowań wtórnych

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Hird 2020 [24]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nmCRPC</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy III</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska</p>	APA, ENZ, DAR, PLC w skojarzeniu z ADT	3 / 4117	MFS, PFS (PSA), OS, zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia	Metaanaliza wyników 3 badań wskazuje, że terapia lekami z grupy nowych niesteroidowych antyandrogenów przyczynia się do uzyskania istotnych statystycznie korzyści klinicznych w odniesieniu do MFS, OS, PFS (PSA). Wynik analizy w podgrupach wskazuje na większą korzyść z leczenia niesteroidowymi antyandrogenami u mężczyzn z ECOG 0 w porównaniu z chorymi z ECOG 1. W porównaniu pośrednim metodą Bayesa wykazano, że w odniesieniu do MFS terapia APA z 56% prawdopodobieństwem stanowi opcję preferowaną, drugą z kolei jest terapia ENZ (z 44% prawdopodobieństwem uzyskania korzyści), z kolei DAR stanowi trzecią w kolejności opcję terapeutyczną. W odniesieniu do OS wykazano 44%, 41% i 15% szansę, że kolejno APA, DAR i ENZ przyczynią się do uzyskania korzyści klinicznej. W odniesieniu do AE 3. i 4. stopnia terapia DAR z 61% prawdopodobieństwem stanowiła opcję preferowaną.
Liu 2020 [25]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nmCRPC</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	Denosumab, ENZ, APA, DAR, atrasentan, zibotentan, bicalutamid+dutasteryd, bicalutamid, PLC	8 / 8177	OS, MFS, BMFS, progresja PSA, zdarzenia niepożądane	Leki z grupy antyandrogenów II generacji (DAR, APA i ENZ) przyczyniają się do wydłużenia MFS w porównaniu PLC. Wyniki analizy SUCRA ^a wskazują, że z 80% i 78% prawdopodobieństwem APA i ENZ są lekami preferowanymi, podczas gdy DAR był drugim z kolei najlepszym wyborem w tej populacji pacjentów. Wyniki metaanalizy wskazują, że leki z grupy antyandrogenów II generacji przyczyniają się do istotnej korzyści odnoszącej się do OS (HR = 0,74 [0,61; 0,91]) w porównaniu z PLC. W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa, żaden z leków nie był związany z wyższym prawdopodobieństwem SAE i AE stopnia 3 lub 4.
Di Nunno 2019 [26]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nmCRPC i/lub PSADT <10 mies.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, Scopus, doniesienia konferencyjne</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy III, opublikowane w okresie 1 stycznia 2010 – 16 luty 2019</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	APA, ENZ, DAR, PLC w skojarzeniu z ADT	3 / 4117	MFS, OS, zdarzenia niepożądane 3 stopnia	Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie nowych terapii hormonalnych prowadzi do znacznej poprawy MFS w populacji ogólnej nmCRPC oraz we wszystkich analizowanych podgrupach. Obserwuje się ponadto korzyści ze stosowania nowych terapii hormonalnych w odniesieniu do OS, jednakże konieczne są wyniki dla dłuższego okresu obserwacji w celu potwierdzenia tej hipotezy. Niemniej z lekami tymi związane jest zwiększone ryzyko zgonu związanego z leczeniem, zdarzeń sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, złamań i upadków.

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Ryan 2019 [27]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z mCRPC / nmCRPC leczeni ADT</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: brak ograniczeń</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	ADT / ADT w skojarzeniu z: ENZ, octanem abirateronu, APA, DAR	33 / bd	AE związane z ośrodkowym układem nerwowym	Odnalezione badania wskazują na potencjalnie niższe ryzyko wystąpienia AE związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów w trakcie stosowania DAR i octanu abirateronu względem pacjentów stosujących ENZ i APA. Niemniej konieczne są badania bezpośrednio porównujące te terapie w celu potwierdzenia tej tezy. Częstość zdarzeń związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów leczonych DAR + ADT była porównywalna z częstością obserwowaną u chorych leczonych wyłącznie ADT.
Roviello 2019 [28]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nmCRPC</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, doniesienia konferencyjne (ASCO)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy II/III</p> <p>Analiza danych: ilościowa i jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska</p>	DAR, APA, ENZ	3 / 4117	MFS, OS, czas do progresji PSA, bezpieczeństwo	Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie nowych terapii hormonalnych prowadzi do istotnego wydłużenia MFS w przypadku pacjentów z nmCRPC (HR = 0,32 [0,25; 0,41]; p < 0,00001). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych również wskazują na korzystne efekty zdrowotne u pacjentów leczonych nowymi terapiami w stosunku do PLC, w tym w odniesieniu do OS (HR = 0,74 [0,61; 0,91]). Terapia przyczynia się do istotnego zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym ryzyka AE ≥ 3 stopnia o 31% i nadciśnienia ≥ 3 stopnia o 39%.

a) SUCRA – analiza powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu, ang. *surface under the cumulative ranking curve*

10. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia DAR + ADT u pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów przyczynia się do uzyskania korzyści klinicznej. W porównaniu z aktualnym standardem postępowania (PLC + ADT) w znamienny sposób wydłuża przeżycie wolne od przerzutów, przeżycie wolne od progresji choroby, a także przeżycie całkowite (Tabela 31). Analiza w podgrupach wskazuje, że uzyskane wyniki odnoszą się do całej populacji, niezależnie od wyjściowych czynników ryzyka wystąpienia przerzutów. Stosowanie DAR + ADT związane było również z wydłużeniem czasu do progresji bólu, czasu do zastosowania chemioterapii oraz czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, czyli parametrów mających bezpośredni wpływ na jakość życia i funkcjonowanie pacjentów.

Dodanie DAR do ADT przyczynia się do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także zdarzeń w stopniu 3. lub 4., zdarzeń ciężkich oraz związanych z leczeniem (Tabela 31). W grupie DAR + ADT istotnie częściej niż w ramieniu kontrolnym raportowano wysypkę, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz chorobę niedokrwienną serca w stopniu 3. lub 4. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń, w tym upadków czy złamań, charakterystycznych dla terapii hormonalnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Pomimo raportowanych zdarzeń niepożądanych dodanie DAR do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano natomiast istotne korzyści w stosunku do terapii PLC + ADT polegające na wydłużeniu czasu do pogorszenia objawów raka gruczołu krokowego (FACT-P PCS) oraz objawów ze strony układu moczowego i jelit (EORTC-QLQ-PR25).

W analizie porównawczej metodą jakościową DAR oraz APA wykazano, że oba preparaty należące do antyandrogenów II generacji w terapii dodanej do ADT poprawiają przeżycie wolne od przerzutów oraz przeżycie wolne od progresji, a także wydłużają czas do progresji bólu oraz czas do zastosowania chemioterapii. Ponadto, w obu przypadkach wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego. Obie terapie cechują się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz stopnia 3. lub 4., a także wysypki, zmęczenia oraz bólu kończyn. APA dodany do ADT zwiększał ryzyko uderzeń gorąca, biegunki, upadków i złamań, oraz niedoczynności tarczycy, natomiast DAR zwiększał ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne, DAR nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego może być stosowany również u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Tabela 31.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji (data odcięcia)	Miara efektu
Ocena skuteczności			
Przeżycie wolne od przerzutu (MFS)	bez cenzurowania ^a	17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,41 [0,34; 0,50]
	z cenzurowaniem ^a		HR = 0,36 [0,29; 0,44]
Przeżycie całkowite (OS)		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,71 [0,50; 0,99] ^b
		29,1 mies. (15 listopada 2019 r.)	HR = 0,69 [0,53; 0,88]
Czas do progresji bólu		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,65 [0,53; 0,79]
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,43 [0,31; 0,60]
		29,1 mies. (15 listopada 2019 r.)	HR = 0,58 [0,44; 0,76]
Czas do wystąpienia pierwszego SSE		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,43 [0,22; 0,84]
		29,1 mies. (15 listopada 2019 r.)	HR = 0,48 [0,29; 0,82]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,38 [0,32; 0,45]
Czas do progresji PSA		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,13 [0,11; 0,16]
Czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,39 [0,25; 0,61]
Czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,33 [0,23; 0,47]
Ocena jakości życia			
BPI-SF uciążliwość bólu		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	MD = -0,2 [-0,3; -0,1] ^c
BPI-SF nasilenie objawów bólu		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	MD = -0,2 [-0,3; -0,1] ^c
FACT-P PCS		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	MD = 0,6 [0,3; 1,0] ^c
EORTC-QLQ-PR25 (objawy urologiczne)		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	MD = -2,7 [-3,8; -1,7] ^c
Czas do pogorszenia wyniku w skali FACT-P PCS		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,80 [0,70; 0,91]
Czas do pogorszenia wyniku w podskali EORTC-QLQ-PR25 (objawy urologiczne) ^c		17,9 mies. (3 września 2018 r.)	HR = 0,64 [0,54; 0,76]

a) Cenzurowanie dotyczyło danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji.

b) Wartość p nie przekroczyła wcześniej ustalonego poziomu istotności α 0,0002 dla analizy pośredniej.

c) Różnica nieistotna klinicznie.

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT vs PLC + ADT, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść PLC + ADT

Tabela 32.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT

Punkt końcowy	Miara efektu	
	Analiza pierwotna (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.)	Analiza ostateczna (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)
AE ogółem	RR = 1,08 [1,03; 1,14]	RR = 1,08 [1,03; 1,14]
AE w stopniu 3 lub 4	RR = 1,27 [1,04; 1,55]	RR = 1,21 [1,004; 1,47]
SAE ogółem	RR = 1,24 [1,02; 1,51]	RR = 1,20 [0,99; 1,45]
SAE w stopniu 3 lub 4	RR = 1,25 [0,96; 1,63]	bd
AE związane z leczeniem ogółem	RR = 1,36 [1,12; 1,66]	bd
AE związane z leczeniem w stopniu 3 lub 4	RR = 1,12 [0,59; 2,12]	bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT vs PLC + ADT, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść PLC + ADT

11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

- W badaniu ARAMIS u części pacjentów w momencie randomizacji występowały przerzuty odległe (kryterium wykluczenia z badania), które zostały zidentyfikowane dopiero podczas retrospektywnej weryfikacji dokumentacji medycznej w trakcie trwania badania. W związku z powyższym oprócz analizy głównej konieczne było przeprowadzenie analizy dodatkowej z cenzorowaniem pacjentów, u których już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe (DAR: 50 pacjentów, PLC: 39 pacjentów), tym niemniej wyniki obu analiz były spójne.
- Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC + ADT, po zakończeniu fazy zaślepionej badania, mieli możliwość rozpoczęcia terapii DAR + ADT (*cross-over*). Nie miało to wpływu na wyniki analizy głównej dla pierwszorzędnego punktu końcowego, dla którego dane zbierano wyłącznie w fazie zaślepionej. Mogło natomiast mieć wpływ na ocenę niektórych drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności OS, przy czym powyższa zmiana związana była z poprawą efektów terapii w grupie PLC, tym samym zmniejszając różnicę pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT.
- W badaniu ARAMIS wyniki oznaczenia PSA nie były zaślepione, z tego względu część pacjentów, u których nastąpił wzrost PSA przerywało przedwcześnie terapię (przed wystąpieniem przerzutów). Sytuacja ta obserwowana była u 24,5% pacjentów w grupie stosującej PLC i u 9,2% u pacjentów z grupy DAR. Należy jednak podkreślić, że podejścia takie po pierwsze lepiej odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną (niż zaślepienie wyników PSA), a po drugie może faworyzować grupę kontrolną. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego z cenzorowaniem pacjentów ze wzrostem PSA, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu. Uzyskane wyniki były zgodne z pierwotną analizą przeprowadzoną w badaniu (Aneks D.1; Tabela 43).
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DAR + ADT z APA + ADT, dlatego rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera, jednakże ze względu na istotną heterogeniczność badań w zakresie licznych czynników uzyskane wyniki obarczone są dużą niepewnością, a wnioskowanie na tej podstawie – nieuprawnione. W związku z powyższym porównanie obu interwencji (DAR + ADT, APA + ADT) w ramach analizy przeprowadzono w sposób opisowy.
- Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.
- Obserwowano różnicę w jednym z kryteriów włączenia i wykluczenia do programu lekowego i badania ARAMIS odnoszącego się do definicji oporności na kastrację, która w badaniu ARAMIS

jest pozbawiona zapisów dotyczących konieczności 50% wzrostu stężenia PSA powyżej wartości nadir. Należy jednak podkreślić, że pośrednio warunek ten został spełniony przez kryterium PSADT – wykazanie podwojenia stężenia PSA. Uproszczenie kryteriów w badaniu w stosunku do zapisów programu lekowego nie powinno zatem stanowić ograniczenia wiarygodności zewnętrznej wyników.

12. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa DAR dodanego do ADT w leczeniu nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT \leq 10 miesięcy). Analizę porównawczą przeprowadzono względem aktualnego standardu postępowania w Polsce, tj. ADT. Dodatkowo, jako uzupełniający komparator uwzględniono APA, który dotychczas nie został objęty refundacją w warunkach polskich, ale uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT dotyczącą finansowania ze środków publicznych, a zatem może w niedalekiej przyszłości również stanowić terapię opcjonalną dla DAR.

Pacjenci z nmCRPC znajdują się w krytycznym okresie leczenia choroby, gdyż skuteczna terapia może zapobiec progresji do stadium przerzutowego, natomiast kontynuacja ADT wcześniej czy później skutkuje wystąpieniem przerzutów odległych. Z tego względu u tych chorych jednym z głównych celów terapeutycznych jest jak najdłuższe utrzymanie stanu klinicznego nmCRPC, w którym pacjent doświadcza minimalnych objawów choroby. Obecnie w warunkach polskich pacjenci nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji, dlatego pozostaje im kontynuowanie ADT w połączeniu z aktywną obserwacją, a zmiana postępowania następuje dopiero w chwili wystąpienia przerzutów. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez rozwoju choroby przerzutowej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, której zastosowanie nie wpływa negatywnie na jakości życia, w szczególności u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, w ramach którego poszukiwano randomizowanych prób klinicznych, jak również badań RWD oceniających DAR + ADT względem obu komparatorów. Dodatkowo, z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących DAR + ADT z APA + ADT, poszukiwano również badań umożliwiających porównanie pośrednie z dostosowaniem (metodą Büchera). Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania kliniczne: ARAMIS, oceniające DAR + ADT względem PLC + ADT oraz SPARTAN, w którym porównano APA + ADT z PLC + ADT.

Skuteczność i bezpieczeństwo DAR + ADT względem PLC + ADT oceniano w wysokiej jakości randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, w którym wykazano, że DAR dodany do ADT przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) o blisko 2 lata (22 miesiące) w porównaniu z ADT, co w opinii EMA stanowi wynik istotny klinicznie [13]. Ryzyko przerzutu lub zgonu zostało zredukowane o 59%, a korzyść obserwowana była w większości analizowanych podgrup, co oznacza, że przewaga DAR + ADT nad PLC + ADT dotyczy całej

analizowanej populacji. Wyjątek stanowi analiza w zależności od regionu geograficznego, jednak z uwagi na stosunkowo duże różnice w liczebności pomiędzy podgrupami wynik ten należy tłumaczyć przede wszystkim czynnikami losowymi, a nie różnicami geograficznymi. Przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT wykazano również w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Stosowanie DAR w połączeniu z ADT zamiast PLC + ADT związane było z mniejszym o 31% ryzykiem zgonu. Ponadto terapia DAR + ADT prowadzi do istotnego opóźnienia wystąpienia pozostałych analizowanych punktów końcowych, w tym mających szczególne znaczenie dla pacjentów, takich jak progresja bólu, wystąpienie objawowych zdarzeń kosztnych oraz rozpoczęcie chemioterapii cytotoksycznej.

Protokół badania ARAMIS zakładał, że pacjenci w trakcie fazy zaślepionej otrzymywali informację o oznaczeniach PSA, co z jednej strony odpowiada warunkom praktyki klinicznej i sprawia, że uzyskane wyniki cechują się lepszą wiarygodnością zewnętrzną. Z drugiej zaś strony zwiększa to skłonność pacjentów do przerywania leczenia w momencie wzrostu PSA, pomimo braku przerzutów odległych (ryzyko to było około 3-krotnie wyższe w grupie PLC + ADT niż w grupie DAR + PLC). Biorąc pod uwagę, że wzrost PSA jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia przerzutów odległych, zwiększony odsetek pacjentów przerywających leczenie w grupie PLC + ADT poprawiał efekty terapeutyczne w tej grupie w odniesieniu do MFS i PFS, a w konsekwencji zmniejszał różnicę pomiędzy DAR + ADT a PLC + ADT. W badaniu SPARTAN, w którym pacjenci nie byli informowani o poziomie PSA w trakcie fazy zaślepionej, estymowane odsetki MFS w grupie PLC + ADT były niższe niż w analogicznej grupie z badania ARAMIS. Różnice te były widoczne zarówno po 12 miesiącach (59% vs 64%), jak również po 24 miesiącach (33% vs 42%) i po 36 miesiącach (13% vs 27%). Pomimo, że w badaniu ARAMIS skuteczność grupy PLC + ADT została zawyżona na skutek przyjętej konstrukcji badania, zarówno w analizie głównej, jak również w analizach wrażliwości, wykazano przewagę DAR + ADT nad PLC + ADT.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy DAR + ADT i APA + ADT, a dostępne dowody naukowe dla każdego z tych schematów cechują się znacznego stopnia heterogenicznością kliniczną i metodyczną, co odzwierciedla się w stosunkowo dużych różnicach pomiędzy efektami, jakie raportowano w grupach kontrolnych. Przeprowadzone na podstawie tych badań porównanie pośrednie metodą Büchera obarczone jest zbyt dużą niepewnością i nie pozwala na wnioskowanie o różnicach w efektywności pomiędzy APA i DAR. Wobec powyższego w ramach analizy klinicznej przeprowadzono wyłącznie analizę jakościową, która wykazała, że oba schematy cechują się wyższą skutecznością niż terapia standardowa (ADT), poprawiając zarówno MFS, jak i PFS. Ponadto wielkość efektów terapeutycznych uzyskiwanych za pomocą obu leków wydaje się być porównywalna. Mediana MFS w badaniu ARAMIS wynosiła 40,4 miesiąca, a w badaniu SPARTAN 40,5 miesiąca. Zbieżność dotyczyła również estymowanych odsetków przeżycia wolnego od przerzutów po 12 miesiącach (83% vs 87%), 24 miesiącach (70% vs 70%) i 36 miesiącach (54% vs 57%). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w kolejnych okresach obserwacji było podobne w obu grupach i w obu przypadkach, w analizach ostatecznych, wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego, która dla DAR + ADT wynosiła 31%, a APA + ADT 22%.

W toku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono opracowanie – Chawdhury 2019 [29] – przedstawiające porównanie pośrednie DAR + ADT i APA + ADT z dopasowaniem danych metodą MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*). Niemniej z uwagi, iż opracowanie to zostało zaprezentowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, nie jest możliwa ocena jego wiarygodności. W pracy populacje badań SPARTAN i ARAMIS zostały dopasowane na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Biorąc jednak pod uwagę heterogenność badań obserwowaną głównie w odniesieniu do danych, które nie da się dostosować, w szczególności brak zaślepienia PSA w badaniu ARAMIS, porównanie zaprezentowane w pracy Chawdhury 2019 należy uznać za niewiarygodne. Wniosek ten znajduje potwierdzenie w analizie przeprowadzonej przez kanadyjską agencję CADTH na potrzeby refundacji DAR. Agencja z uwagi na heterogeniczność badań i brak możliwości ich skorygowania, nie zdecydowała się na wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie DAR, APA i ENZ na podstawie porównania pośredniego, które uznała za niewiarygodne [30].

U chorych z nmCRPC profil bezpieczeństwa i wpływ na jakość życia powinny stanowić jeden z ważniejszych czynników przy doborze terapii. Ze względu na minimalne przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego, DAR jest jedynym antyandrogenem II generacji, który został przebadany w populacji pacjentów z nmCRPC predysponowanych do napadów drgawkowych [31]. W badaniu ARAMIS nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia drgawek, nawet wśród pacjentów z historią tego typu zdarzeń. Zmęczenie i astenia, będące jednymi z najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii hormonalnej w zaawansowanym raku gruczołu krokowego, raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DAR + ADT i PLC + ADT (po dostosowaniu częstości zdarzeń do ekspozycji). Ponadto schemat DAR + ADT, w przeciwieństwie do schematu APA + ADT, nie przyczynił się do zwiększenia ryzyka upadków i złamań w stosunku do PLC + ADT. Z tego względu DAR + ADT może stanowić cenną opcję terapeutyczną z uwagi na prawdopodobnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż terapia APA + ADT i jedyną dostępną dla pacjentów z wywiadem drgawkowym. Stosowanie DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT związane było ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. lub 4. Nieznaczny wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (różnice nieistotne statystycznie) obserwowano również dla zdarzeń ogółem (niezależnie od stopnia ciężkości). FDA, w raporcie opracowanym na potrzeby rejestracji leku, różnice te wyjaśniają znanym zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych związanym z deplecją androgenową, nieznacznie wyższym odsetkiem pacjentów z chorobą sercową w grupie DAR wyjściowo oraz zwiększoną ekspozycją na DAR w grupie badanej. Różnice w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem nie utrzymywały się po uwzględnieniu czasu ekspozycji. Niemniej konieczne jest dalsze monitorowanie DAR w rzeczywistej praktyce klinicznej w celu potwierdzenia braku istnienia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii DAR [14]. Pomimo, iż ogólny profil bezpieczeństwa DAR + ADT był nieznacznie gorszy w porównaniu z PLC + ADT, nie stwierdzono negatywnego wpływu na jakość życia chorych. Wyniki analizy ostatecznej dla dłuższego okresu obserwacji potwierdzają rezultaty uzyskane w analizie pierwotnej. Nie obserwowano istotnego klinicznie wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Większość kryteriów włączenia i wykluczenia do badania ARAMIS jest zgodnych z kryteriami selekcji do projektu programu lekowego dla DAR: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Wyjątek stanowi kryterium odnoszące się do definicji oporności na kastrację, która w badaniu ARAMIS jest pozbawiona zapisów dotyczących konieczności 50% wzrostu stężenia PSA powyżej wartości nadir. Pośrednio warunek ten został spełniony przez kryterium PSADT – wykazanie podwojenia stężenia PSA. Uproszczenie kryteriów w badaniu w stosunku do zapisów programu lekowego nie powinno zatem stanowić ograniczenia wiarygodności zewnętrznej wyników. Należy dodatkowo podkreślić, że kryteria programu lekowego odzwierciedlają zapisy wytycznych praktyki klinicznej europejskich towarzystw naukowych [32].

13. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 33.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 3.3.2 Aneks A.1	Str. 19 Str. 89
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
14. Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 9
15. Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Aneks A	Dokument APD Str. 56
16. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4 Aneks A.1	Str. 24 Str. 89
17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 3.2	Str. 16
18. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9	Str. 70
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
19. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 16 Str. 94
20. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 16 Str. 94
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
21. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 3.2.1	Str. 16
22. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 4	Str. 24
23. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 89
24. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 4.1	Str. 24
25. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 5 Aneks B	Str. 27 Str. 94
26. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6 Aneks D	Str. 41 Str. 109
27. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument ADP: Rozdz. 4; Aneks A AK: Rozdz. 8	Dokument: APD: Str. 27; 56 AK: Str. 68
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

28. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
3. Łukomska E, Malinowski M, Ryś P. (2020) Analiza Problemu Decyzyjnego. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. HTA Consulting.
4. ChPL Nubeqa. (31.3.2020).
5. (2020) ChPL Erleada. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf (26.3.2020).
6. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 380(13):1235–1246.
10. Fizazi K. (2019) Impact of darolutamide on pain and quality of life in patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer. Chicago, IL USA Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2019-annual-meeting/asco-2019-prostate-cancer/112889-asco-2019-impact-of-darolutamide-daro-on-pain-and-quality-of-life-in-patients-with-non-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer-nmcrpc.html> (9.4.2020).
11. Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, Ploeger B, Moss J, Prien O, Borghesi G, Petrenciuc O, Tammela TL, Kuss I, Verholen F, Smith MR, i in. (2019) Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Targ Oncol* 14(5):527–539.
12. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre M-A, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2020) Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO* 38(15_suppl):5514–5514.
13. (2020) Assessment report. Nubeqa. EMA/84124/2020. EMA.
14. Darolutamide Multi-Discipline Review - FDA. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
15. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, i in. (2018) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378(15):1408–1418.
16. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. (2019) Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann. Oncol.* 30(11):1813–1820.
17. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. (2018) Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(10):1404–1416.
18. Small E.J., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., i in. (2020) Final survival results from

- SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* (38):.
19. Assessment report. Erleada. EMA/879617/2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
 20. Apalutamide Multi-Discipline Review - FDA. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
 21. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Hadaschik BA, Chowdhury S, Yu MK, Lopez-Gitlitz A, Rooney OB, Darif M, Small EJ. (2018) Relationship of time to metastasis (TTM) and site of metastases in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Results from the phase 3 SPARTAN trial. *JCO* 36(15_suppl):5033–5033.
 22. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (14.4.2020).
 23. Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.who-umc.org/> (14.4.2020).
 24. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, Klaassen Z, Wallis CJD. (2020) A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767320300392.
 25. Liu Z, Zhang T, Ma Z, Zheng S, Chen J, Wu Z, Zheng X, Li X, Liu Z. (2020) Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am. J. Clin. Oncol.* 43(4):288–297.
 26. Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. (2019) New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 17(5):e871–e877.
 27. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. (2019) A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1–13.
 28. Roviello G, Gatta Michelet MR, D'Angelo A, Nobili S, Mini E. (2019) Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol.*
 29. Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Liu J, Dearden L, Sermon J, Sanden SV, Diels J, Hadaschik BA. (2019) CL4 MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON (MAIC) OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF APALUTAMIDE AND DAROLUTAMIDE FOR THE TREATMENT OF NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC). *Value in Health* 22:S407.
 30. (2020) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Darolutamide (Nubeqa) for non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. pCODR Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC_fnCGR_REDACT_EC_22Apr2020_final.pdf.
 31. Zurth C, Sandman S, Trummel D, Seidel D, Nubbemeyer R, Gieschen H. (2019) Higher blood–brain barrier penetration of [¹⁴ C]apalutamide and [¹⁴ C]enzalutamide compared to [¹⁴ C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *JCO* 37(7_suppl):156–156.
 32. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. (2020) EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Dostęp: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11>.
 33. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. (2019) Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767319303349.
 34. Jiang S, Terasawa E, Horton VG, Ayyagari R, Waldeck AR, Halabi S, Shore ND. (2020) Safety outcomes of darolutamide versus apalutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. *JCO* 38(15_suppl):5561–5561.
 35. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Version 4 (FACT-P). Dostęp: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=7IbQK34c-98%3D&tabid=118>.
 36. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory. User Guide. Dostęp: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
 37. (2018) EQ-5D-3L Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 6.0. EuroQol Research Foundation.
 38. Sosnowski M, Wolski Z, Jabłonowski Z. (2014) Walidacja kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-PR25 do oceny jakości życia polskich pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. *Przegląd Urologiczny* 5(87):.

29. Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	13
Tabela 2.	Badania pierwotne włączone do analizy.....	24
Tabela 3.	Analiza danych dotyczących stężenia PSA u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu.....	28
Tabela 4.	Podsumowanie oceny wiarygodności badania ARAMIS (RoB2).....	29
Tabela 5.	Wyjściowa charakterystyka populacji badania ARAMIS.....	29
Tabela 6.	Podsumowanie oceny wiarygodności badania SPARTAN (RoB2).....	32
Tabela 7.	Wyjściowa charakterystyka populacji badania SPARTAN.....	33
Tabela 8.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej.....	34
Tabela 9.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań włączonych do analizy klinicznej.....	34
Tabela 10.	Ocena homogeniczności w zakresie schematów leczenia w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	35
Tabela 11.	Ocena homogeniczności w zakresie definicji punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	37
Tabela 12.	Ocena homogeniczności w zakresie wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT).....	39
Tabela 13.	MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją).....	42
Tabela 14.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (przerzut lub zgon) dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	42
Tabela 15.	Estymowane prawdopodobieństwo MFS w kolejnych punktach czasowych dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	42
Tabela 16.	Przeżycie całkowite dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją).....	45
	[REDAKOWANA Tabela]	45
Tabela 18.	Czas do progresji bólu dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	48
Tabela 19.	Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	48
Tabela 20.	Czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	49
Tabela 21.	Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	50
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	51
Tabela 23.	Ocena jakości życia dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów [9].....	51
Tabela 24.	Czas do pogorszenia jakości życia dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów [10, 13].....	52
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	54
Tabela 26.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	56
Tabela 27.	Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	59
Tabela 28.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównań DAR + ADT vs PLC + ADT i APA + ADT i PLC + ADT.....	63
Tabela 29.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2020) [22].....	68
Tabela 30.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych opracowań wtórnych.....	71

Tabela 31.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy skuteczności dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT.....	74
Tabela 32.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT.....	75
Tabela 33.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	82
Tabela 34.	Wyniki wyszukiwania w MEDLINE (przez Pubmed)	89
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania w EMBASE (przez Embase)	89
Tabela 36.	Wyniki wyszukiwania w Cochrane	89
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych	90
Tabela 38.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	90
Tabela 39.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ARAMIS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	102
Tabela 40.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań SPARTAN na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	106
Tabela 41.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	108
Tabela 42.	Analiza wrażliwości dla MFS (analiza bez cenzurowania danych pacjentów z przerzutem w <i>baseline</i>) [13].....	109
Tabela 43.	Analiza wrażliwości odnosząca się do pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutów, ale ze wzrostem PSA (analiza ze stratyfikacją).....	109
Tabela 44.	MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów – analiza w podgrupach.....	110
	[REDACTED]	111
Tabela 46.	Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy PLC na DAR po odślepieniu badania	112
Tabela 47.	MFS dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (ocena zaślepionej niezależnej komisji).....	113
Tabela 48.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (przerzut lub zgon) dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	113
Tabela 49.	OS dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	113
Tabela 50.	PFS w ocenie zaślepionej niezależnej komisji dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	114
Tabela 51.	Czas do progresji PSA dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	114
Tabela 52.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	114
Tabela 53.	Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	114
Tabela 54.	Ocena jakości życia dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	115
Tabela 55.	Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	116
Tabela 56.	Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	117
Tabela 57.	Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	120
Tabela 58.	Wyniki porównania pośredniego DAR (+ADT) vs APA (+ADT): skuteczność.....	120
Tabela 59.	Wyniki porównania pośredniego DAR (+ADT) vs APA (+ADT): bezpieczeństwo.....	121
Tabela 60.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań PROSPER i SPARTAN (przed i po dopasowaniu) [29].....	123
Tabela 61.	Wyniki badania SPARTAN przed i po dopasowaniu [29]	124
Tabela 62.	Wyniki porównania pośredniego APA + ADT względem DAR + ADT metodą MAIC (Chawdhury 2019 [29]).....	124
Tabela 63.	Wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa DAR + ADT względem APA + ADT metodą MAIC (Jiang 2020 [34])	126
Tabela 64.	Badania kliniczne w toku	127

Tabela 65.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	130
Tabela 66.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	131
Tabela 67.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	135
Tabela 68.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	138
Tabela 69.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	140
Tabela 70.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	141

30. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	26
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera: MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją, bez cenzurowania przerzutów <i>baseline</i>).....	43
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera: MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją, z cenzurowaniem przerzutów <i>baseline</i>).....	43
Rysunek 4. MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów – analiza w podgrupach.....	44
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (analiza ze stratyfikacją) – analiza ostateczna.....	46
Rysunek 6. Przeżycie całkowite dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów – analiza w podgrupach (analiza ostateczna).....	47
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji bólu dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	48
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	49
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów.....	50

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategia wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

Tabela 34.
Wyniki wyszukiwania w MEDLINE (przez Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
1.	prostate cancer OR prostate tumor OR prostate tumour OR "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR (prostate AND cancer) OR prostatic neoplasms OR (prostatic AND neoplasms)	174 684
2.	nmcrpc [Title/Abstract] OR m0crpc [Title/Abstract] OR crpc [Title/Abstract]	2 996
3.	#1 OR #2	174 750
4.	(Nubeqa OR darolutamide) OR ODM-201 [Title/Abstract]	66
5.	(Erleada OR apalutamide) OR ARN-509 [Title/Abstract]	162
6.	#4 OR #5	197
7.	#6 AND #3	185
Data przeszukania: 24.02.2020^a		

a) W dniu 05.06.2020 przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w EMBASE (przez Embase)

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
1.	'prostate cancer' OR 'prostate tumor' OR ('prostate cancer'/exp)	258 032
2.	nmcrpc:ab,ti OR m0crpc:ab,ti OR crpc:ab,ti	6 590
3.	'nubeqa' OR 'darolutamide' OR ('odm-201':ab,ti)	233
4.	'erleada' OR 'apalutamide' OR ('arn-509':ab,ti)	605
5.	#1 OR #2	258 163
6.	#3 OR #4	700
7.	#5 AND #6	668
8.	#7 AND [embase]/lim	645
Data ostatniego przeszukania: 25.02.2020^a		

a) W dniu 05.06.2020 przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne.

Tabela 36.
Wyniki wyszukiwania w Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
9.	'prostate cancer' OR 'prostate tumor'	15 322
10.	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5 396
11.	(nmcrpc OR m0crpc OR crpc):ti,ab,kw	1 266
12.	'nubeqa' OR 'darolutamide'	30

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik
13.	'odm-201':ti,ab,kw	37
14.	'erleada' OR 'apalutamide'	86
15.	'arn-509':ti,ab,kw	20
16.	#1 OR #2 OR #3	15 683
17.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	142
18.	#8 AND #9	139
Data ostatniego przeszukania: 25.02.2020^a		

a) W dniu 05.06.2020 przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne.

A.1.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 37.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone dodatkowe prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
FDA	2
EMA	2
Bayer	1 ^a
European Association of Urology Congress	0
American Urological Association Annual Meeting	0
American Association for Cancer Research Annual Meeting	0
Canadian Urological Association Meeting	0
ASCO Meeting Library	0
ISPOR Europe	0
Data przeszukania: 09.03.2020^b	

a) Dane dostarczone przez zamawiającego.

b) W dniu 05.06.2020 przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne.

A.1.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 38.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Alpajaro 2019	Interwencja	Opracowanie wtórne: brak ocenianej interwencji	<i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2019; 22(1):16-23
2.	Al-Salama 2019	Interwencja	Opracowanie wtórne: brak ocenianej interwencji	<i>Drugs</i> 2019; 79(14):1591-1598
3.	Aly 2019	Interwencja	Opracowanie wtórne: brak ocenianej interwencji	<i>Eur Urol Focus</i> 2019; 5(5):788-798
4.	Gagnon 2019	Interwencja	Badanie RWD: brak ocenianej interwencji	<i>J Clin Oncol</i> 2019; 37

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
5.	Loriot 2018	Interwencja	Opracowanie wtórne: Brak wyników dla ocenianej interwencji	<i>Cancer Treat Rev</i> 2018; 70:223-231
6.	Mateo 2019	Interwencja	Opracowanie wtórne: brak ocenianej interwencji	<i>Eur Urol</i> 2019; 75(2):285-293
7.	Kesch 2019	Język publikacji	Publikacja w języku niemieckim	<i>Urologe A</i> 2019; 58(10):1217-1218
8.	Rexer 2016	Język publikacji	Publikacja w języku niemieckim	<i>Urologe A</i> 2016; 55(3):395-397
9.	Dellis 2019	Metodyka	Przegląd systematyczny wytycznych i zaleceń klinicznych	<i>Cancer Treat Rev</i> 2019; 73: 54-61
10.	Graff 2019a	Metodyka	Analiza post hoc do badania SPARTAN	<i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37
11.	Graff 2019b	Metodyka	Analiza post hoc do badania SPARTAN	<i>J Urol</i> 2019; 201(4):e503
12.	NCT01171898	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA (badanie II fazy)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01171898 2010
13.	Shore 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA	<i>J Urol</i> 2015; 193(4):e1090
14.	Smith 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA	<i>Ann Oncol</i> 2012; 23:ix303
15.	Smith 2013a	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA	<i>Eur J Cancer</i> 2013; 49:S695
16.	Smith 2013b	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA	<i>J Clin Oncol</i> 2013; 31(6)
17.	Smith 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla APA	<i>Eur Urol</i> 2016; 70(6):963-970
18.	Smith 2018	Metodyka	Analiza w podgrupach ze względu na miejsce wystąpienia przerzutu do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of clinical oncology</i> 2018; 36(15)
19.	Fizazi 2017a	Populacja	Pacjenci z mCRPC	<i>Eur Urol Focus</i> 2017; 3(6):606-614
20.	Fizazi 2017b	Populacja	Pacjenci z mCRPC	<i>European urology focus</i> 2017; 3(6):606-614
21.	NCT01317641	Populacja	Pacjenci z mCRPC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01317641
22.	NCT01429064	Populacja	Pacjenci z mCRPC	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429064
23.	Smith 2018a	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania SPARTAN. Brak ocenianych punktów końcowych	2018 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2018. United States. 78 (13 Supplement 1)
24.	Fizazi 2019	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania ARAMIS. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37
25.	Hadaschik 2018	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Oncology research and treatment</i> 2018; 41:43
26.	Mainwaring 2019	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>BJU international</i> 2019; 123:46-47
27.	NCT04108208	Punkty końcowe	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04108208

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
28.	Pang 2019	Punkty końcowe	Abstrakt do badania ARAMIS. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Ann Oncol</i> 2019; 30:ix69
29.	PER-072-14 2015	Punkty końcowe	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-072-14
30.	Saad 2018	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN (do publikacji Saad 2018). Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>European urology, supplements</i> 2018; 17(2):e1070-e1071
31.	Saad 2019	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Analiza w podgrupach w zależności od wyników testów genetycznych. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of urology</i> 2019; 201(4):e216
32.	Shore 2019	Punkty końcowe	Abstrakt do badania ARAMIS. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of urology</i> 2019; 201(4):e995
33.	Small 2018a	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of clinical oncology</i> 2018; 36(6)
34.	Small 2018b	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Annals of oncology</i> 2018; 29:viii276-viii277
35.	Small 2018c	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of urology</i> 2018; 199(4):e232
36.	Small 2018d	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of urology</i> 2018; 199(4):e703-e704
37.	Small 2019a	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37(7):144
38.	Small 2019b	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>J Clin Oncol</i> 2019; 37(15):5023
39.	Smith 2018b	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(15):5033
40.	Smith 2018c	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Annals of oncology</i> 2018; 29:viii278
41.	Smith 2019	Punkty końcowe	Abstrakt do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Ann Oncol</i> 2019; 30 (Supplement 5):v325
42.	Smith 2020	Punkty końcowe	Analiza retrospektywna do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	<i>Clin Genitourin Cancer</i> 2020; 18(2):e180-9.
43.	NCT01946204	Punkty końcowe	Raport do badania SPARTAN. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204
44.	NCT02200614	Punkty końcowe	Raport do badania ARAMIS. Brak dodatkowych punktów końcowych spełniających kryteria włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200614
45.	Alghazo 2019	Typ publikacji	Komentarz do badania ARAMIS	<i>Eur Urol</i> 2019; 76(4):536-537

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
46.	Altavilla 2019	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny, opracowanie wtórne	<i>Ann Oncol</i> 2019; 30:v339
47.	Bastos 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Onco Targets Ther</i> 2019; 12:8769-8777
48.	Fizazi 2015	Typ publ kacji	Opis projektu badania	<i>Journal of clinical oncology</i> 2015; 33(15 SUPPL. 1)
49.	Fizazi 2016	Typ publ kacji	Opis projektu badania	<i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34(15).
50.	Mainwaring 2015	Typ publ kacji	Opis projektu badania	<i>BJU international</i> 2015; 115:97
51.	McCaw 2020	Typ publ kacji	Praca poglądowa	<i>Ann Oncol</i> 2020; 31(3):438-440
52.	Naidoo 2017	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego	<i>Value Health</i> 2017; 20(9):A458
53.	Smith 2014	Typ publ kacji	Opis projektu badania	<i>J Clin Oncol</i> 2014; 32(15)
54.	Suzuki 2016	Typ publ kacji	Opis projektu badania	<i>Annals of oncology</i> 2016; 27:vii106

Aneks B. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

ARAMIS [9, 11, 14]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DAR dodanego do ADT względem PLC dodanego do ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Kryteria włączenia

1. Pisemna zgoda na udział w badaniu;
2. Mężczyźni w wieku ≥ 18 r.ż.;
3. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego);
4. Zdiagnozowany CRPC zdefiniowany jako wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach co najmniej 1 tygodnia, przy czym ostatnie oznaczenie należy wykonać co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu terapii antyandrogenowej (jeśli była przyjmowana);
5. Kastracyjny poziom testosteronu $< 1,7 \text{ nmol/l}$ (50 ng/dl) podczas skriningu lub na pierwszej wizycie uzyskany w wyniku leczenia agonistą lub antagonistą GnRH lub po kastracji chirurgicznej (pacjenci niekastrowani muszą kontynuować rozpoczęte leczenie w trakcie trwania badania);
6. Czas do podwojenia PSA ≤ 10 mies. oraz PSA $> 2 \text{ ng/ml}$ podczas skriningu;
7. Stopień sprawności 0-1 w skali ECOG;
8. Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0 \text{ g/dl}$, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\,000/\mu\text{l}$;
9. ALT i AST $\leq 2,5$ razy powyżej górnej granicy normy (ULN), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, poziom kreatyniny $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ w badaniach krwi wykonanych w trakcie skriningu;
10. Zgoda na stosowanie prezerwatyw jako skutecznej metody antykoncepcji oraz powstrzymanie się od dawstwa nasienia na czas trwania badania i przez 3 miesiące po zakończeniu.

Kryteria wykluczenia

1. Obecność lub historia radiograficznie udokumentowanych przerzutów lub wykrywalna choroba w stadium przerzutowym przez zaślepiony odczyt centralny w ciągu 42 dni przed rozpoczęciem badania. Dopuszczalna była obecność miedniczych węzłów chłonnych $< 2 \text{ cm}$ w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty;
2. Objawowa lokalno-regionalna choroba wymagająca zastosowania interwencji medycznej, w tym umiarkowana/ciężka niedrożność dróg moczowych lub wodonercze spowodowane guzem pierwotnym;
3. Ostra toksyczność wcześniejszych terapii i procedur, która nie została złagodzona przed procesem randomizacji do stopnia ≤ 1 lub wartości podstawowej;
4. Wcześniejsze leczenie inh bitorami receptora androgenowego drugiej generacji (takimi jak apalutamid, enzalutamid, darolutamid), innymi inhibitorami receptora androgenowego w fazie badań; stosowanie blokerów CYP17 (takimi jak octan abirateronu, TAK-700) lub doustnym ketokonazolem przez okres dłuższy niż 28 dni;
5. Stosowanie estrogenów, inhibitorów 5 α -reduktazy (finasterydu, dutasterydu) lub inhibitorów receptora androgenowego (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu, octanu cyproteronu) co najmniej 28 dni przed skriningiem;
6. Wcześniejsza chemioterapia lub immunoterapia w leczeniu raka prostaty, z wyjątkiem terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej zakończone > 2 lata przed randomizacją;
7. Stosowanie kortykosteroidów systemowych w dawce wyższej niż odpowiadającej 10 mg prednisonu/dobę w ciągu 28 dni przed randomizacją;
8. Radioterapia w okresie 12 tygodni przed randomizacją;
9. Ciężka lub niekontrolowana choroba towarzysząca, infekcja lub inna choroba współwystępująca, która w opinii badacza wyklucza pacjenta z uczestnictwa w badaniu;
10. Stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu w okresie 12 tygodni przed randomizacją;
11. Znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składnik;
12. Poważny zabieg chirurgiczny w okresie 28 dni przed randomizacją;
13. Udar, zawał, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA w okresie 6 miesięcy przed randomizacją;
14. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze $\geq 160 \text{ mmHg}$ lub rozkurczowe $\geq 100 \text{ mmHg}$);
15. Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego który nie rozprzestrzenił się poza warstwę tkanki łącznej) w ciągu 5 lat przed randomizacją;
16. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub przebyty zabieg, który w ocenie badacza może znacząco wpływać na wchłanianie leku;
17. Aktywne WZW, HIV lub przewlekła choroba wątroby;
18. Terapia lekiem w fazie badań w okresie 28 dni przed randomizacją;
19. Inne stany, które w ocenie badacza mogą wpływać na stosowanie procedur.

ARAMIS [9, 11, 14]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)
II-rzędowe PK	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Czas do progresji bólu, • Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, • Czas do rozpoczęcia chemoterapii cytotoksycznej
Pozostałe PK	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS); • Czas do pierwszej inwazyjnej procedury związanej z rakiem prostaty; • Czas do wdrożenia kolejnej terapii przeciwnowotworowej; • Czas do progresji PSA; • Odpowiedź PSA; • Pogorszenie sprawności w skali ECOG; • Jakość życia • Bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	DAR (+ADT)	PLC (+ADT)	
Liczba pacjentów	955	554	
Wiek w latach, mediana [zakres]	74 [48–95]	74 [50–92]	
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	79,6	78,3	
Wcześniejsze leczenie (terapia podstawowa) (%)	Orchidektomia	91 (9,5)	50 (9,0)
	Kastracja chemiczna	403 (42,2)	252 (45,5)
	Prostatektomia	239 (25,0)	134 (24,2)
	Radioterapia	177 (18,5)	89 (16,1)
	Aktywny nadzór	12 (1,3)	7 (1,3)
	Inne	32 (3,4)	22 (4,0)
Mediana czasu od diagnozy (mies.) [zakres]	86,2 [2,6–337,5]	84,2 [0,5–344,7]	
Obecność patologicznych węzłów chłonnych w badaniu obrazowym, n (%)	TAK	163 (17)	158 (29)
	NIE	792 (83)	396 (71)
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml) [zakres]	9,0 [0,3–858,3]	9,7 [1,5–885,2]	
Czas podwojenia PSA	Mediana (mies.) [zakres]	4,4 [0,7–11,0]	4,7 [0,7–13,2]
	≤6 mies., n (%)	667 (70)	371 (67)
	>6 mies., n (%)	288 (30)	183 (33)
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l) [zakres]	0,6 [0,2–25,9]	0,6 [0,2–7,3]	
ECOG, n (%)	0	650 (68)	391 (71)
	1	305 (32)	163 (29)
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych	TAK	31 (3)	32 (6)
	NIE	924 (97)	522 (94)
Wcześniejsze	1	177 (19)	103 (19)

ARAMIS [9, 11, 14]			
stosowanie terapii hormonalnej [liczba preparatów]	≥2	727 (76)	420 (76)
	Nie dotyczy	51 (5)	31 (6)
Interwencja			
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> • DAR – 600 mg (2 tabletki 300 mg) BID z posiłkiem (dawka dobową 1200 mg); pacjenci kontynuowali terapię ADT z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH • PLC – 2 tabletki BID z posiłkiem, pacjenci kontynuowali terapię ADT z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH Terapia kontynuowana była do momentu wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej jako pojawienie się 1 lub więcej zmian w kościach potwierdzonych badaniem radiologicznym lub obecności przerzutów w odległych węzłach chłonnych, toksyczności lub wycofania.		
Interwencja	DAR 1200 mg (+ADT) vs PLC (+ADT)		
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • ADT (agonista/antagonista GnRH); • Leki nasercowe: inhibitory ACE (atenolol), sartany (losartan, telmisartan), leki przeciwplatekcyjne (klopidogrel, tikagrelor), przeciwzakrzepowe (rywaroksaban, dabigatran), leki modyfikujące stężenie lipidów (atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, gemfibrozil), β-blokery (propranolol), antagoniści kanału wapniowego (amlodypina, werapamil), glikozydy (digoksyna), leki przeciwartymiczne (amiodaron, dronedaron, propafenon), leki przeciwdławicowe (ranolazyna), spiroolaktony (eplerenon), diuretyki (furosemid), leki wazopresyjne; • Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne: opioidy (fentanyl, oksykodon); sulfasalazyna, metotreksat, niesteroidowe leki przeciwzapalne (celekoksyb, diklofenak), kortykosteroidy systemowe (deksametazon); • Leki urologiczne: sildenafil, wardenafil, dutasteryd, tamsoluzyna, silodozyna, darifenacyna, oksybutynina; • Leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych i metabolicznych: inhibitory pompy protonowej (lansoprazol, omeprazol, rabeprazol), przeciwcukrzycowe (pioglitazon, repaglinid, glimepiryd), przeciwbiegunkowe (loperamid), leki przeczyszczające; • Antybiotyki: makrolidy (klarytromycyna, erytromycyna); • Leki psychotropowe i antydepresanty: antypsychotyczne (haloperidol, kwetiapina, aripiprazol), przeciwłękowe (buspiron), karbamazepina, benzodiazepiny (alprazolam, midazolam, diazepam), bupropion, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (trazodon, citalopram, escitalopram), inhibitory cholinesterazy (donepezyl, galantamina) 		
Okres obserwacji	Planowana pierwszorzędowa analiza po 437 zdarzeniach dla pierwszorzędowego punktu końcowego ^a . Data odcięcia dla analizy głównej: 3 września 2018 r. (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.) Data odcięcia dla analizy ostatecznej dla OS: 15 listopada 2019 r., mediana okresu obserwacji 29,1 mies. (okres leczenia 25,8 mies. dla DAR, 11,6 mies. dla PLC, 11,0 mies. dla grupy cross-over PLC → DAR)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK (metoda permutowanych bloków, z zastosowaniem systemu IRT, 2:1 ze stratyfikacją względem czasu podwojenia PSA (≤6 mies. lub > 6 mies.) oraz stosowania preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kosztnych (tak lub nie))		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	TAK, podwójne; badanie zaślepienie do momentu uzyskania określonej w protokole liczby zdarzeń MFS, po tym czasie kontynuacja leczenia odbywała się w warunkach otwartej próby, w ramach której (po zmianie w protokole) pacjenci z grupy PLC mogli przejść na aktywne leczenie DAR.		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

ARAMIS [9, 11, 14]	
Utrata z badania, n (%)	DAR: 174/955 (18,2) – opis prawidłowy: 64-zgon; 6-utrata w okresie FU; 23-inne; 81-powody osobiste PLC: 163/554 (29,4) – opis prawidłowy: 51-zgon; 12-utrata w okresie FU; 28-inne; 72-powody osobiste
Metody imputacji danych utraconych	brak, skuteczność terapii analizowana zgodnie z rzeczywistym czasem raportowania danych
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci; Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (20.0), ciężkość zdarzenia oceniano na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , v. 4.03
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Białoruś, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Kolumbia, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Japonia, Korea, Łotwa, Litwa, Peru, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Orion Pharma i Bayer

a) Planowana w protokole analiza pierwszorzędowa miała mieć miejsce po około 385 zdarzeniach, z uwagi na oczekiwanie akceptacji zmiany protokołu ostatecznie analiza została przeprowadzona po 437 zdarzeniach.

SPARTAN [16, 17, 33]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa APA dodanego do ADT względem PLC dodanego do ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Kryteria włączenia

1. Mężczyźni w wieku ≥ 18 r.ż.;
2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego), z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów zdefiniowanym jako czas podwojenia PSA ≤ 10 mies.;
3. Zdiagnozowany CRPC zdefiniowany jako wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach co najmniej 1 tygodnia, skutkujące 2 wzrostami powyżej 50% od wartości nadir, z ostatnią wartością PSA > 2 ng/ml pomimo terapii ADT;
4. Kastracyjny poziom testosteronu (< 50 ng/dl) utrzymujący się w okresie 4 tygodni przed randomizacją i w czasie trwania badania;
5. Stabilne dawki leków zapobiegających utracie masy kostnej u pacjentów aktualnie leczonych przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;
6. Pacjenci, którzy byli leczeni antyandrogenami pierwszej generacji (np. bikalutamid, flutamid, nilutamid) musieli przejść proces 4-tygodniowego wmywania przed przystąpieniem do randomizacji i stwierdzono u nich dalszy postęp choroby (wzrost stężenia PSA) po zakończeniu okresu wmywania;
7. Zaprzestanie stosowania inh bitorów 5-alfa reduktazy, estrogenów i innych terapii przeciwnowotworowych co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;
8. Co najmniej 4 tygodnie odstępu przed randomizacją od przebycia poważnej operacji lub radioterapii;
9. Stopień sprawności 0-1 w skali ECOG;
10. Ustąpienie wszystkich ostrych toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych przed randomizacją (całkowite lub do 1 stopnia nasilenia);
11. Funkcje narządów w zakresie określonym w protokole.

Kryteria wykluczenia

1. Terapia z zastosowaniem czynników wzrostu lub transfuzji krwi w okresie 4 tygodni od badań hematologicznych niezbędnych do kwalifikacji;
2. Obecność odległych przerzutów, w tym przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, zajęcie kręgosłupa lub opon mózgowych. Dopuszczalna była obecność miedniczych węzłów chłonnych < 2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty;
3. Objawowa, lokalno-regionalna choroba wymagająca interwencji medycznej;
4. Wcześniejsza terapia antyandrogenami drugiej generacji;
5. Wcześniejsza terapia inh bitorami CYP17;
6. Wcześniejsze stosowanie radiofarmaceutyków lub innej substancji w fazie badań w leczeniu nmCRPC;
7. Wcześniejsza chemioterapia nowotworu prostaty z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej;
8. Napady padaczkowe w wywiadzie lub predyspozycja do ich wystąpienia w ocenie badacza;
9. Jednoczesne stosowanie zakazanych leków ujętych w protokole;
10. Choroby lub stany w wywiadzie: inna choroba nowotworowa w okresie 5 lat przed randomizacją (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu in situ w całkowitej remisji), ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w okresie 6 mies. przed randomizacją, niekontrolowane nadciśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie, aktywna infekcja lub inne stany, które w ocenie badacza mogą wpłynąć na przestrzeganie procedur.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK • Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

II-rzędowe PK

- Czas do wystąpienia przerzutu,
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),
- Czas do wystąpienia progresji objawów,
- Przeżycie całkowite (OS),
- Czas do rozpoczęcia chemoterapii cytotoksycznej

Pozostałe PK

- Czas do progresji PSA
- Odpowiedź PSA
- Wtórne przeżycie bez progresji choroby (PFS2, *second-progression-free survival*),
- Jakość życia (FACT-P i EQ-5D-3L)
- Ocena bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	APA (+ADT)	PLC (+ADT)
Liczba pacjentów	806	401
Wiek w latach, mediana [zakres]	74 [48–94]	74 [52–97]

SPARTAN [16, 17, 33]			
Odsetek pacjentów rasy białej (%)	65	69	
Wcześniejsze leczenie ^b (%)	Orchidektomia	47 (6)	24 (6)
	Terapia agonistami GnRH	780 (97)	387 (97)
	Terapia antyandrogenami pierwszej generacji	592 (73)	290 (72)
	Wyłącznie prostatektomia	159 (20)	69 (17)
	Wyłącznie radioterapia	157 (19)	85 (21)
	Prostatektomia i radioterapia	301 (37)	153 (38)
	Chemioterapia (adjuwantowa / neoadjuwantowa)	17 (2)	7 (2)
	Aktywny nadzór	bd	bd
	Inne	64 (8)	32 (8)
Mediana czasu od diagnozy (mies.) [zakres]	95,4 [bd] ^a	94,2 [bd] ^a	
Obecność patologicznych węzłów chłonnych w badaniu obrazowym, n (%)	TAK ^c	133 (16,5)	65 (16,2)
	NIE ^d	673 (83,5)	336 (83,8)
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml) [zakres]	7,78 [bd]	7,96 [bd]	
Czas podwojenia PSA	Mediana (mies.) [zakres]	4,4 [bd]	4,5 [bd]
	≤6 mies., n (%)	576 (71,5)	284 (70,8)
	>6 mies., n (%)	230 (28,5)	117 (29,2)
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l) [zakres]	0,8 [0,3–3,1]	0,8 [0,3–2,8]	
ECOG, n (%)	0	623 (77)	311 (78)
	1	183 (23)	89 (22)
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych	TAK	82 (10)	39 (10)
	NIE	724 (90)	362 (90)
Wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej [liczba preparatów]	1		
	≥2	bd	bd
	Nie dotyczy		
Interwencja			
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> • APA – 240 mg QD; pacjenci kontynuowali terapię ADT • PLC – 1 tabletkę QD; pacjenci kontynuowali terapię ADT Terapia kontynuowana była do momentu wystąpienia progresji choroby, toksyczności lub wycofania zgody.		
Interwencja	APA 240 mg (+ADT) vs PLC (+ADT)		
Kointerwencje	ADT; dopuszczalna terapia objawów miejscowych lub regionalnych		

SPARTAN [16, 17, 33]

Okres obserwacji (mies.)	Planowana pierwszorzędowna analiza po 378 zdarzeniach dla pierwszorzędownego punktu końcowego. W badaniu przeprowadzono: <ul style="list-style-type: none"> • analizę główną dla MFS (I analiza pośrednia dla OS) z datą odcięcia 19 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesięcy); • II analizę pośrednią dla OS z datą odcięcia 1 lutego 2019 r. (mediana okresu obserwacji 41 miesięcy; publikacja Small 2019) • analizę ostateczną dla OS przeprowadzoną po medianie okresie obserwacji wynoszącej 52 mies. (bd na temat daty odcięcia). 	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK (metoda permutowanych bloków, z zastosowaniem systemu IVRS, 2:1 ze stratyfikacją względem czasu podwojenia PSA (≤ 6 mies. lub > 6 mies.); stosowania preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kosztowych (tak/nie) oraz obecność przerzutów lokalnych w węzłach chłonnych (N0/N1))	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne; badanie zaślepienie do czasu potwierdzenia efektywności klinicznej, po tym czasie kontynuacja leczenia odbywała się w warunkach otwartej próby, w ramach której pacjenci z grupy PLC mogli otrzymać aktywne leczenie APA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Utrata z badania, n (%)	APA: 119/806 (14,8) – opis prawidłowy: 59–zgon; 7–utrata w okresie FU; 3–inne; 50–wycofanie zgody	PLC: 85/401 (21,2) – opis prawidłowy: 38–zgon; 3–utrata w okresie FU; 7–inne; 37–wycofanie zgody
Metody imputacji danych utraconych	brak, skuteczność terapii analizowana zgodnie z rzeczywistym czasem raportowania danych	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci; Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (19.1), ciężkość zdarzenia oceniano na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , v. 4.0	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Japonia, Korea, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	
Sponsor badania	Aragon Pharmaceuticals, Inc.	

a) Medianę czasu od diagnozy w publikacji przedstawiono w latach, odpowiednio w grupie APA: 7,95 [bd] i PLC: 7,85 [bd]. Wartości przeliczono z wykorzystaniem: <https://www.jednostek-miary.info>;

b) Dane w grupie APA dostępne dla 803 pts. Źródło: Saad 2018

c) Zdefiniowane jako N1 w klasyfikacji rozległości choroby nowotworowej;

d) Zdefiniowane jako N0 w klasyfikacji rozległości choroby nowotworowej.

Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

C.1. Badania pierwotne

Szczegóły badania	
Referencja	ARAMIS (NCT02200614)
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja oceniana:	DAROLUTAMID + ADT
Komparator:	PLACEBO + ADT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy PK: przeżycie wolne od przerzutów
Określ oceniany wynik liczbowy.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)^a	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania

X	Protokół badania
X	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
X	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

a) Dodatkowo zidentyfikowano rekord z niekomercyjnego rejestru badań (*clinicaltrials.gov*), jednak z uwagi, iż nie uwzględniono w nim dodatkowych danych na temat badania, ostatecznie nie został on włączony do analizy

Tabela 39.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ARAMIS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 2:1 z wykorzystaniem systemu IRT (Interactive Response Technology). Randomizacja była przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem metody permutowanych bloków. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem czasu podwojenia PSA (≤ 6 mies. vs. > 6 mies.) oraz stosowania preparatów zapobiegających zdarzeniom kostnym.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów, badaczy, personelu sponsora bezpośrednio zaangażowanego w prowadzenie badania. DAR i PLC przyjmowane w postaci identycznych tabletek stosowane w jednakowym schemacie. Przydział pacjentów do danej interwencji pozostał zaślepiony również po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego (przez cały okres fazy podwójnie zaślepionej badania).	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Schematy leczenia przygotowano z zaślepieniem personelu dostarczającego interwencje pacjentom. Odślepienie badania nastąpiło po zebraniu wystarczającej ilości danych umożliwiających udowodnienie skuteczności klinicznej DAR. Główna analiza dla MFS była prowadzona w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Z uwagi, iż w badaniu wyniki dotyczące stężenia PSA nie podlegały zaślepieniu, większy odsetek pacjentów z grupy PLC, u których nastąpił wzrost PSA przerywał terapię przed wystąpieniem przerzutów w porównaniu z grupą DAR.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Na prośbę amerykańskiej agencji FDA sponsor badania przeprowadził analizę wrażliwości dla MFS z cenzorowaniem pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutu, ale ze wzrostem PSA. Uzyskane wartości HR były zgodne z pierwotną analizą przeprowadzoną w badaniu.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocenę punktu końcowego prowadzono z zastosowaniem tomografii komputerowej lub badań rentgenowskich analizowanych przez niezależny, zaślepiony zespół.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny czasu wolnego od przerzutów (MFS) dokonano w jednakowy sposób, z zastosowaniem tej samej definicji, przy użyciu tych samych metod we wszystkich grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca punkt końcowy nie była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik. Ocena musiała być potwierdzona przez niezależny (centralny), zaślepiiony zespół badaczy.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Analiza zgodna z planem analizy uwzględnionym w protokole. Ocena odbywała się zanim dostępne były niezaślepienie dane.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocenę radiograficzną przeprowadzano w wielu punktach czasowych zdefiniowanych a priori i dodatkowo na wniosek badacza, jeśli podejrzewał wystąpienie progresji. Dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono zgodnie z ustaloną a priori definicją.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników dla MFS jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako obecność przerzutu nowotworowego w badaniu lub zgon niezależnie od przyczyny. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji. W publikacji przedstawiono zdefiniowaną w protokole metodę analizy wyników.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

Szczegóły badania**Referencja**

SPARTAN (NCT01946204)

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: APALUTAMID + ADT Komparator: PLACEBO + ADT

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I-rzędowy PK: przeżycie wolne od przerzutów

Określ oceniany wynik liczbowy.**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
 do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)^a

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

a) Dodatkowo zidentyfikowano rekord z niekomercyjnego rejestru badań (*clinicaltrials.gov*), jednak z uwagi, iż nie uwzględniono w nim dodatkowych danych na temat badania, ostatecznie nie został on włączony do analizy

Tabela 40.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań SPARTAN na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w stosunku 2:1 z wykorzystaniem systemu IVRS (<i>Interactive Voice Randomization System</i>) ze stratyfikacją względem czasu podwojenia PSA (≤ 6 mies. vs. >6 mies), stosowania preparatów zapobiegających zdarzeniom kostnym oraz obecności zmian nowotworowych w lokalnych węzłach chłonnych.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic w analizowanych grupach pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z zaślepieniem pacjentów i badaczy. APA i PLC przyjmowane w postaci identycznych tabletek stosowane w jednakowym schemacie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Schematy leczenia przygotowano z zaślepieniem personelu dostarczającego interwencje pacjentom. Odślepienie badania nastąpiło po udowodnieniu skuteczności klinicznej APA. Główna analiza dla MFS była prowadzona w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane analizowane w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocenę punktu końcowego prowadzono z zastosowaniem badań radiologicznych, tomografii komputerowej oraz pozytonowej tomografii emisyjnej analizowanych przez niezależny, zaślepiiony zespół.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Oceny czasu wolnego od metastazy (MFS) dokonano w jednakowy sposób we wszystkich grupach w tych samych przedziałach czasowych z zastosowaniem tej samej definicji.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca punkt końcowy nie była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik. Ocena musiała być potwierdzona przez niezależny (centralny), zaślepiiony zespół badaczy.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Analiza zgodna z planem analizy uwzględnionym w protokole. Ocena odbywała się zanim dostępne były niezaślepiene dane.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocenę radiograficzną przeprowadzano w wielu punktach czasowych zdefiniowanych a priori i dodatkowo na wniosek badacza, jeśli podejrzewał wystąpienie progresji. Dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono zgodnie z ustaloną a priori definicją.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sposób analizy wyników dla MFS jest jednoznaczny. Wynik przedstawiono jako obecność odległych przerzutów nowotworowych w badaniu lub zgon niezależnie od przyczyny. Punkt końcowy zdefiniowany w protokole pokrywa się z analizowanym w publikacji. W publikacji przedstawiono zdefiniowaną w protokole metodę analizy wyniku.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

C.2. Opracowania wtórne

Tabela 41.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Hird 2020 [24]	T	C	T	C	N	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	Niska
Liu 2020 [25]	N	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	N	BBN	N	N	T	Krytycznie niska
Di Nunno 2019 [26]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	N	BBN	N	T	N	Krytycznie niska
Ryan 2019 [27]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	Krytycznie niska
Roviello 2019 [28]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	Niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks D. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

D.1. Porównanie DAR + ADT vs PLC + ADT

D.1.1. Analiza wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS)

Tabela 42.
Analiza wrażliwości dla MFS (analiza bez cenzurowania danych pacjentów z przerzutem w *baseline*) [13]

Analiza wrażliwości		HR [95%CI]	Wartość p
Analiza 1	Cenzurowane dane pacjentów, u których wystąpił zgon przed potwierdzeniem przerzutu	0,37 [0,30; 0,46]	<0,001
Analiza 2	Analiza z użyciem danych pacjentów stosujących zabronione terapie przeciwnowotworowe przed potwierdzeniem przerzutu	0,35 [0,29; 0,41]	<0,001
Analiza 3	Analiza ze stratyfikacją względem danych zawartych w formularzu zgłaszania przypadku	0,41 [0,34; 0,49]	<0,001
Analiza 4	Analiza bez uwzględniania czynników stratyfikacyjnych	0,42 [0,35; 0,50]	<0,001
Analiza 5	Analiza MFS w ocenie badacza	0,40 [0,34; 0,47]	<0,001
Analiza 6	Analiza uwzględniająca wszystkie zgony, niezależnie od czasu wystąpienia zdarzenia MFS	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Analiza 7	U pacjentów zaklasyfikowanych jako mający przerzuty w <i>baseline</i> przerzut zaklasyfikowano jak występujący na pierwszej wizycie kontrolnej, zamiast w chwili randomizacji. Dane pacjentów, u których nie wykryto przerzutu w trakcie wizyt kontrolnych ocenzurowano w dniu ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej. Dane pacjentów, dla których nie były dostępne wyniki z wizyt kontrolnych zostały ocenzurowane w trakcie randomizacji.	0,39 [0,32; 0,47]	<0,001
Analiza 8 (post-hoc)	Z wyłączeniem pacjentów, których główną przyczyną trwałego przerwania badanej terapii była ocena badacza lub przyczyna osobista bez zdarzeń MFS	0,38 [0,31; 0,45]	<0,001

Źródło: Raport EMA dla Nubeqa
Mediana okresu obserwacji 17,9 mies.

Tabela 43.
Analiza wrażliwości odnosząca się do pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii przed wystąpieniem przerzutów, ale ze wzrostem PSA (analiza ze stratyfikacją)

Analiza wrażliwości	DAR + ADT		PLC + ADT		HR [95%CI]
	n/N (%)	Mediana	n/N (%)	Mediana	
Cenzorowanie pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed wystąpieniem przerzutu, ale ze wzrostem PSA	208/955 (21,8)	40,5 mies.	207/554 (37,4)	21,8 mies.	0,41 [0,33; 0,50]
Cenzorowanie pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed wystąpieniem przerzutu, ale ze wzrostem PSA (zgon w ciągu 7 dni od zaprzestania stosowania terapii uwzględniony jako zdarzenie)	213/955 (22,3)	40,5 mies.	212/554 (38,3)	18,7 mies.	0,40 [0,33; 0,49]

Źródło: Raport FDA dla Nubeqa

D.1.2. Wyniki analizy w podgrupach dla MFS

Tabela 44.
MFS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów – analiza w podgrupach

Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Wyjściowy PSADT			
>6 miesięcy	469	0,38 [0,26; 0,55]	0,735
≤6 miesięcy	1040	0,41 [0,33; 0,52]	
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych			
TAK	64	0,22 [0,08; 0,57]	0,178
NIE	1445	0,43 [0,36; 0,53]	
Wyjściowe stężenie PSA			
>20 ng/ml	379	0,39 [0,29; 0,54]	0,679
>10 do ≤20 ng/ml	337	0,48 [0,32; 0,72]	
≤10 ng/ml	793	0,39 [0,29; 0,53]	
Wyjściowe stężenie PSA względem mediany			
Niższe / równe	755	0,38 [0,28; 0,52]	0,468
Wyższe	754	0,44 [0,34; 0,56]	
Ocena w skali Gleasona			
≥7	1106	0,40 [0,32; 0,50]	0,836
<7	359	0,42 [0,28; 0,63]	
Wiek			
<65 lat	197	0,59 [0,37; 0,95]	0,283
65–74 lata	589	0,35 [0,26; 0,47]	
75–84 lata	593	0,43 [0,31; 0,60]	
≥85 lat	130	0,51 [0,27; 0,96]	
Region geograficzny			
Pozostała część świata	1139	0,47 [0,38; 0,58]	0,019
Ameryka Północna	184	0,19 [0,10; 0,35]	
Azja i Pacyfik	186	0,35 [0,19; 0,65]	
Obecność patologicznych węzłów chłonnych w badaniu obrazowym			
TAK	149	0,28 [0,15; 0,51]	0,142
NIE	810	0,46 [0,35; 0,61]	
Wyjściowa ocena w skali ECOG			
1	468	0,50 [0,36; 0,69]	0,176
0	1041	0,38 [0,30; 0,48]	
Rasa lub grupa etniczna			
Biała	1194	0,43 [0,35; 0,53]	0,476
Inne	15	0,48 [0,08; 3,05]	

Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Azjatycka	193	0,32 [0,18; 0,59]	
Latynoska	47	0,87 [0,29; 2,60]	
Liczba wcześniejszych terapii hormonalnych			
≥2	1147	0,42 [0,34; 0,53]	0,355
1	280	0,33 [0,22; 0,52]	

Mediana okresu obserwacji 17,9 mies. (analiza ostateczna).

D.1.3. Wyniki analizy w podgrupach dla OS

The following table represents the redacted content in the 'D.1.3. Wyniki analizy w podgrupach dla OS' section. The content is obscured by black boxes, preventing the extraction of specific data points.

[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

D.1.4. Bezpieczeństwo

Tabela 46.
Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy PLC na DAR po odłączeniu badania

Punkt końcowy		PLC + ADT → DAR + ADT [n/N (%)]
	ogółem	119/170 (70,0)
AE	3 / 4 stopień	27/170 (15,9)
	5 stopień	2/170 (1,2)
	ogółem	26/170 (15,3)
SAE	ogółem	8/170 (4,7)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	0/170 (0)
	3 / 4 stopień	

Analiza ostateczna; mediana okresu obserwacji 29,1 mies.

D.2. Porównanie APA + ADT vs PLC + ADT

D.2.1. Skuteczność

D.2.1.1 Przeżycie wolne od przerzutu

Tabela 47.

MFS dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów (ocena zaślepionej niezależnej komisji)

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
20,3 mies. (analiza ostateczna)	806	40,5 mies. [NR; NR]*	401	16,2 mies. [14,59; 18,40]*	0,28 [0,23; 0,35]	<0,001

Źródło: Smith 2018; *Raport EMA dla Erleada. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 48.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (przerzut lub zgon) dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Rodzaj zdarzenia	APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem (przerzut lub zgon)	184/806 (23%)	194/401 (48%)	0,47 [0,40; 0,56]	NNT = 4 [4; 6]
Przerzut	175/806 (22%)	191/401 (48%)	0,46 [0,39; 0,54]	NNT = 4 [4; 5]
Zgon	9/806 (1%)	3/401 (1%)	1,49 [0,41; 5,48]	0,004 [-0,01; 0,01]

Źródło: Raport FDA dla Erleada
Mediana okresu obserwacji: 20,3 mies.

D.2.1.2 Przeżycie całkowite

Tabela 49.

OS dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
20,3 mies. (I analiza okresowa)*	806	NR [NR; NR]**	401	39,0 mies. [39,03; NR]**	0,70 [0,47; 1,04]	0,07
41,0 mies. (II analiza okresowa)#	806	NR	401	NR	0,75 [0,59; 0,96]	0,0197^a
52,0 mies. (analiza ostateczna) [§]	806	73,9 [bd]	401	59,9 [bd]	0,78 [0,64; 0,96]	0,0161^b

Źródło: *Smith 2018; **Raport EMA dla Erleada; #Small 2019; §Small 2020
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wartość parametru p nie przekroczyła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności wynoszącego 0,0121.

b) Wartość parametru p dla analizy ostatecznej przekroczyła wcześniej zdefiniowany poziom wynoszący $p \leq 0,046$.

D.2.1.3 Przeżycie wolne od progresji

Tabela 50.

PFS w ocenie zaslepionej niezależnej komisji dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
20,3 mies. (analiza ostateczna)	806	40,5 mies. [NR; NR]*	401	14,7 mies. [14,49; 18,37]*	0,29 [0,24; 0,36]	<0,001

Źródło: Smith 2018; *Raport EMA dla Erleada
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

D.2.1.4 Czas do progresji PSA

Tabela 51.

Czas do progresji PSA dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
20,3 mies. (I analiza okresowa)	806	NR [bd]	401	3,7 mies. [bd]	0,06 [0,05; 0,08]	bd
52,0 mies. (analiza ostateczna)	806	40,5 [bd]	401	3,7 [bd]	0,07 [0,06; 0,09]	<0,0001

Źródło: Smith 2018; Small 2020
bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

D.2.1.5 Odpowiedź PSA

Tabela 52.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
20,3 mies.	723/806 (90%)	9/401 (2%)	39,97 [20,94; 76,28]	2 [2; 2]

Źródło: Smith 2018

D.2.1.6 Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej

Tabela 53.

Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
20,3 mies. (I analiza okresowa)	806	NR [NR; NR]*	401	NR [NR; NR]*	0,44 [0,29; 0,66]	<0,0001*
41,0 mies. (II analiza okresowa)	806	NR [NR; NR]**	401	NR [NR; NR]**	0,60 [0,45; 0,80]	bd

Mediana okresu obserwacji	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
52,0 mies. (analiza ostateczna) [#]	806	NR [bd]	401	NR [bd]	0,63 [0,49; 0,81]	0,0002

Źródło: Smith 2018; *Raport EMA dla Erleada; **Small 2019; [#]Small 2020
bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

D.2.1.7 Jakość życia

Tabela 54.

Ocena jakości życia dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	Kwestionariusz	APA + ADT		PLC + ADT		APA + ADT vs PLC + ADT	
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana ogólnego wyniku w 29. mies. względem wartości początkowej	FACT-P*	806	-0,99 (0,98)	401	-3,29 (1,97)	2,30 [-2,01; 6,61]	bd
	FACT-P (PCS)**	806	0,08 (0,34)	401	-0,63 (0,70)	0,71 [-0,82; 2,24]	bd
	EQ-5D-3L VAS*	806	1,44 (0,87)	401	0,26 (1,75)	1,18 [-2,65; 5,01]	bd

Źródło: *Smith 2018; **Saad 2018

* Obliczenia własne.

D.2.2. Bezpieczeństwo

D.2.2.1 AE ogółem

Tabela 55.

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy	APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
	Analiza pierwszorzędowa Mediana okresu obserwacji: 20,3 mies.				Analiza ostateczna Mediana okresu obserwacji: 52,0 mies.				
AE	ogółem	775/803 (97%)	371/398 (93%)	1,04 [1,01; 1,07]	NNH = 30 [16; 192]	781/803 (97)	373/398 (94)	1,04 [1,01; 1,07]	NNH = 28 [16; 110]
	st. 3 / 4	362/803 (45%)	136/398 (34%)	1,32 [1,13; 1,54]	NNH = 9 [5; 19]	449/803 (56)	145/398 (36)	1,53 [1,33; 1,77]	NNH = 5 [3; 7]
	st. 5	10/803 (1%)	1/398 (<1%)	4,96 [0,64; 38,58]	NNH = 100 [52; 1206]	bd	bd	–	–
SAE	ogółem	199/803 (25%)	92/398 (23%)	1,07 [0,86; 1,33]	0,02 [-0,03; 0,07]	290/803 (36)	99/398 (25)	1,45 [1,20; 1,76]	NNH = 8 [6; 17]
	st. 3 / 4	150/803 (19%)	76/398 (19%)	0,98 [0,76; 1,25]	-0,004 [-0,05; 0,04]	bd	bd	–	–
AE związane z leczeniem	ogółem	565/803 (70%)	216/398 (54%)	1,30 [1,17; 1,43]	NNH = 6 [4;9]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	113/803 (14%)	17/398 (4%)	3,29 [2,01; 5,41]	NNH = 10 [7; 14]	bd	bd	–	–
	SAE	31/803 (4%)	6/398 (2%)	2,56 [1,08; 6,09]	NNH = 42 [24; 178]	bd	bd	–	–
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	85/803 (11%)	28/398 (7%)	1,50 [0,999; 2,27]	NNH = 28 [14; 388]	120/803 (15)	29/398 (7)	2,05 [1,39; 3,02]	NNH = 13 [8; 24]
	związane z leczeniem	58/803 (7%)	8/398 (2%)	3,59 [1,73; 7,45]	NNH = 19 [13; 33]	bd	bd	–	–
Zgon ^a	10/803 (1%) ^b	1/398 (<1%)	4,96 [0,64; 38,58]	NNH = 100 [52; 1206]	24/803 (3)	2/398 (<1)	5,95 [1,41; 25,04]	NNH = 40 [25; 89]	

Źródło: Smith 2018; Raport EMA dla Erleada; Raport FDA dla Erleada; Small 2020

a) AE prowadzące do zgonu – zgon w trakcie leczenia (do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku).

b) W tym 3 zgony spowodowane rakiem prostaty.

D.2.2.2 AE szczegółowe

Tabela 56.

Wybrane szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT w terapii nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
		Analiza pierwszorzędowa Mediana okresu obserwacji: 20,3 mies.				Analiza ostateczna Mediana okresu obserwacji: 52,0 mies.			
Zmęczenie ^a	ogółem	244/803 (30%)	84/398 (21%)	1,44 [1,16; 1,79]	NNH = 10 [6; 24]	262/803 (33)	85/398 (21)	1,53 [1,23; 1,89]	NNH = 8 [6; 16]
	st. 3 / 4	7/803 (1%)	1/398 (<1%)	3,47 [0,43; 28,10]	0,01 [-0,002; 0,01]	7/803 (1)	1/398 (<1)	3,47 [0,43; 28,10]	RD = 0,01 [-0,002; 0,01]
Wysypka ^a	ogółem	191/803 (24%)	22/398 (6%)	4,30 [2,81; 6,58]	NNH = 5 [4; 6]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	42/803 (5%)	1/398 (<1%)	20,82 [2,88; 150,70]	NNH = 20 [15; 29]	42/803 (5)	1/398 (<1)	20,82 [2,88; 150,70]	NNH = 20 [15; 29]
Nadciśnienie	ogółem	199/803 (25%)	79/398 (20%)	1,25 [0,99; 1,57]	NNH = 20 [10; 16496]	225/803 (28)	83/398 (21)	1,34 [1,08; 1,68]	NNH = 13 [8; 47]
	st. 3 / 4	115/803 (14%)	47/398 (12%)	1,21 [0,88; 1,67]	0,03 [-0,01; 0,07]	131/803 (16)	49/398 (12)	1,33 [0,98; 1,80]	RD = 0,04 [-0,001; 0,08]
Uderzenia gorąca	ogółem	113/803 (14%)	34/398 (9%)	1,65 [1,14; 2,37]	NNH = 18 [10; 53]	122/803 (15)	34/398 (9)	1,78 [1,24; 2,55]	NNH = 15 [9; 33]
	st. 3 / 4	0/803 (0%)	0/398 (0%)	nd	nd	0/803 (0)	0/398 (0)	–	–
Ból stawów	ogółem	128/803 (16%)	30/398 (8%)	2,11 [1,45; 3,09]	NNH = 11 [8; 20]	160/803 (20)	33/398 (8)	2,40 [1,69; 3,43]	NNH = 8 [6; 12]
	st. 3 / 4	0/803 (0%)	0/398 (0%)	nd	nd	3/803 (<1)	0/398 (0)	3,47 [0,18; 67,09]	RD = 0,004 [-0,002; 0,01]
Ból w kończynach	ogółem	73/803 (9%)	20/398 (5%)	1,81 [1,12; 2,92]	NNH = 24 [14; 87]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	bd	bd	nd	nd	bd	bd	–	–
Bóle mięśniowo-szkieletowe	ogółem	38/803 (5%)	16/398 (4%)	1,18 [0,66; 2,08]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	bd	bd	nd	nd	bd	bd	–	–
Biegunka	ogółem	163/803 (20%)	60/398 (15%)	1,35 [1,03; 1,76]	NNH = 19 [10; 135]	187/803 (23)	61/398 (15)	1,52 [1,17; 1,98]	NNH = 12 [7; 29]

Punkt końcowy	APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Upadki ^a	st. 3 / 4	8/803 (1%)	2/398 (1%)	1,98 [0,42; 9,29]	0,005 [-0,005; 0,01]	12/803 (2)	2/398 (1)	2,97 [0,67; 13,22]	RD = 0,01 [-0,001; 0,02]
	ogółem	125/803 (16%)	36/398 (9%)	1,72 [1,21; 2,44]	NNH = 15 [9; 36]	177/803 (22)	38/398 (10)	2,31 [1,66; 3,21]	NNH = 8 [6; 11]
Zmniejszenie masy ciała	st. 3 / 4	14/803 (2%)	3/398 (1%)	2,31 [0,67; 8,00]	0,01 [-0,003; 0,02]	22/803 (3)	3/398 (1)	3,63 [1,09; 12,07]	NNH = 50 [29; 174]
	ogółem	129/803 (16%)	25/398 (6%)	2,56 [1,70; 3,86]	NNH = 10 [7; 15]	157/803 (20)	26/398 (7)	2,99 [2,01; 4,45]	NNH = 7 [5; 10]
Złamania ^a	ogółem	94/803 (12%)	26/398 (7%)	1,79 [1,18; 2,72]	NNH = 19 [11; 53]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	22/803 (3%)	3/398 (1%)	3,63 [1,09; 12,07]	NNH = 50 [29; 174]	39/803 (5)	4/398 (1)	4,83 [1,74; 13,43]	NNH = 25 [17; 48]
Niedoczynność tarczycy ^a	ogółem	65/803 (8%)	8/398 (2%)	4,03 [1,95; 8,31]	NNH = 16 [11; 26]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	0/803 (0%)	0/398 (0%)	nd	nd	0/803 (0%)	bd	–	–
Hipercholesterolemia	ogółem	49/803 (6%)	6/398 (2%)	4,05 [1,75; 9,37]	NNH = 21 [15; 39]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	bd	bd	nd	nd	bd	bd	–	–
Zaburzenia smaku	ogółem	57/803 (7%)	6/398 (2%)	4,71 [2,05; 10,83]	NNH = 17 [12; 28]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	bd	bd	nd	nd	bd	bd	–	–
Choroba niedokrwienna serca	ogółem	30/803 (4%)	8/398 (2%)	1,86 [0,86; 4,02]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	10/803 (1%)	5/398 (1%)	0,99 [0,34; 2,88]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	21/803 (3)	7/398 (2)	1,49 [0,64; 3,47]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Niewydolność serca	ogółem	18/803 (2%)	4/398 (1%)	2,23 [0,76; 6,55]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	6/803 (1%)	2/398 (1%)	1,49 [0,30; 7,33]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	bd	–	–
Świąd	ogółem	50/803 (6%)	6/398 (2%)	4,13 [1,79; 9,55]	NNH = 21 [14; 37]	bd	bd	–	–
	st. 3 / 4	bd	bd	nd	nd	bd	bd	–	–
Drgawki ^a	ogółem	2/803 (<1%)	0/398 (0%)	2,48 [0,12; 51,56]	0,002 [-0,003; 0,01]	bd	bd	–	–

Punkt końcowy	APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
st. 3 / 4	0/803 (0%)	0/398 (0%)	nd	nd	0/803 (0%)	bd	–	–

Źródło: Smith 2018; Raport EMA dla Erleada; Raport FDA dla Erleada; Smith 2020

Mediana okresu obserwacji: 20,3 mies.

AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*); bd – brak danych

a) AE uznane za związane z leczeniem w opinii badacza.

D.2.2.3 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Tabela 57.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Punkt końcowy		APA + ADT	PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	st. 1–4	117/795 (15)	33/394 (8)	1,76 [1,22; 2,54]	NNH = 15 [9; 37]
	st. 3 / 4	6/795 (1)	1/394 (<1)	2,97 [0,36; 24,61]	0,01 [-0,003; 0,01]
Zwiększenie stężenia bilirubiny	st. 1–4	4/798 (1)	23/394 (6)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 19 [13; 34]
	st. 3 / 4	1/798 (<1)	1/394 (<1)	0,49 [0,03; 7,87]	-0,001 [-0,01; 0,004]
Wzrost AST	st. 1–4	135/798 (17)	58/394 (15)	1,15 [0,87; 1,53]	0,02 [-0,02; 0,07]
	st. 3 / 4	3/798 (<1)	0/394 (0)	3,46 [0,18; 66,83]	0,004 [-0,002; 0,01]

Źródło: Raport EMA dla Erleada.

Mediana okresu obserwacji: 20,3 mies.

AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*)

D.3. Porównanie DAR + ADT vs APA + ADT

Z uwagi na znacznego stopnia heterogeniczność pomiędzy badaniami ARAMIS i SPARTAN porównanie pośrednie DAR + ADT względem APA + ADT metodą Büchera cechuje się niską wiarygodnością i dużym stopniem niepewności, dlatego nie zostało wykorzystane do wnioskowania w ramach analizy klinicznej. Poniżej, w celach wyłącznie poglądowych, przedstawiono wyniki porównania pośredniego DAR + ADT i APA + ADT w oparciu o wyniki pierwszorzędowych analiz obu badań.

Wyniki badania SPARTAN wykorzystane do porównania pośredniego zaprezentowano w Aneksie D.2.

D.3.1. Skuteczność

D.3.1.1 Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

Tabela 58.

Wyniki porównania pośredniego DAR (+ADT) vs APA (+ADT): skuteczność

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Wynik porównania (HR/RR/MD [95%])		
		DAR + ADT vs PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	DAR + ADT vs APA + ADT
MFS	17,9 vs 20,3 mies.	HR = 0,41 [0,34; 0,50]	HR = 0,28 [0,23; 0,35]	HR = 1,48 [1,11; 1,96]
		HR = 0,36 [0,29; 0,44]		HR = 1,27 [0,94; 1,72]
OS	17,9 vs 20,3 mies.	HR = 0,71 [0,50; 0,99]	HR = 0,70 [0,47; 1,04]	HR = 1,01 [0,60; 1,70]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Wynik porównania (HR/RR/MD [95%])		
		DAR + ADT vs PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	DAR + ADT vs APA + ADT
PFS	17,9 vs 20,3 mies.	HR = 0,38 [0,32; 0,45]	HR = 0,29 [0,24; 0,36]	HR = 1,31 [0,999; 1,71]
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej	17,9 vs 20,3 mies.	HR = 0,43 [0,31; 0,60]	HR = 0,44 [0,29; 0,66]	HR = 1,00 [0,59; 1,69]
Czas do progresji PSA	17,9 vs 20,3 mies.	HR = 0,13 [0,11; 0,16]	HR = 0,06 [0,05; 0,08]	HR = 2,17 [1,61; 2,91]
Odpowiedź PSA	17,9 vs 20,3 mies.	RR = 10,29 [7,76; 13,63]	RR = 39,97 [20,94; 76,28]	HR = 0,26 [0,13; 0,52]
Jakość życia	FACT-P	MD = 1,3 [0,4; 2,1]	MD = 2,30 [-2,01; 6,61]	MD = -1,00 [-5,40; 3,40]
	FACT-P (PCS)	MD = 0,6 [0,3; 1,0]	MD = 0,71 [-0,82; 2,24]	MD = -0,11 [-1,68; 1,45]
	EQ-5D-3L VAS	MD = 0,6 [-0,3; 1,5]	MD = 1,18 [-2,65; 5,01]	MD = -0,58 [-4,51; 3,35]

a) Cenzurowanie dotyczyło danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty *baseline* (w badaniu ARAMIS).

Porównanie przygotowano wyłącznie na podstawie analizy I-rzędowej badań.

Kolorem **żółtym** oznaczono brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a APA + ADT, zaś kolorem **czerwonym** IS wyniki na korzyść APA + ADT.

D.3.2. Bezpieczeństwo

Tabela 59.

Wyniki porównania pośredniego DAR (+ADT) vs APA (+ADT): bezpieczeństwo

Punkt końcowy		Wynik porównania (RR [95%])		
		DAR +ADT vs PLC+ADT	APA+ADT vs PLC+ADT	DAR+ADT vs APA+ADT
AE	ogółem	1,08 [1,03; 1,14]	1,04 [1,01; 1,07]	1,05 [0,98; 1,11]
	st. 3 / 4	1,27 [1,04; 1,55]	1,32 [1,13; 1,54]	0,96 [0,75; 1,24]
	st. 5	1,19 [0,69; 2,08]	4,96 [0,64; 38,58]	0,24 [0,03; 2,02]
SAE	ogółem	1,24 [1,02; 1,51]	1,07 [0,86; 1,33]	1,16 [0,86; 1,55]
	st. 3 / 4	1,25 [0,96; 1,63]	0,98 [0,76; 1,25]	1,28 [0,89; 1,84]
AE związane z leczeniem	ogółem	1,36 [1,12; 1,66]	1,30 [1,17; 1,43]	1,05 [0,84; 1,31]
	st. 3 / 4	1,12 [0,59; 2,12]	3,29 [2,01; 5,41]	0,34 [0,15; 0,76]
	SAE	0,97 [0,35; 2,65]	2,56 [1,08; 6,09]	0,38 [0,10; 1,43]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	1,03 [0,73; 1,44]	1,50 [0,999; 2,27]	0,68 [0,40; 1,16]
Zgon		0,79 [0,57; 1,09]	4,96 [0,64; 38,58]	0,16 [0,02; 1,27]
Zmęczenie	ogółem	1,39 [1,01; 1,92]	1,44 [1,16; 1,79]	0,97 [0,66; 1,42]
	st. 3 / 4	0,46 [0,13; 1,72]	3,47 [0,43; 28,10]	0,13 [0,01; 1,58]
	ogółem ^a	1,39 [1,06; 1,83]	1,44 [1,16; 1,79]	0,97 [0,68; 1,37]
	st. 3 / 4 ^a	0,58 [0,19; 1,79]	3,47 [0,43; 28,10]	0,17 [0,02; 1,80]

Punkt końcowy		Wynik porównania (RR [95%])		
		DAR +ADT vs PLC+ADT	APA+ADT vs PLC+ADT	DAR+ADT vs APA+ADT
Wysypka	ogółem ^a	3,25 [1,26; 8,37]	4,30 [2,81; 6,58]	0,76 [0,27; 2,13]
	st. 3 / 4 ^a	1,74 [0,07; 42,72]	20,82 [2,88; 150,70]	0,08 [0,00; 3,60]
Nadciśnienie	ogółem	1,26 [0,82; 1,93]	1,25 [0,99; 1,57]	1,01 [0,62; 1,64]
	st. 3 / 4	1,45 [0,75; 2,81]	1,21 [0,88; 1,67]	1,20 [0,57; 2,49]
	ogółem ^b	1,23 [0,83; 1,84]	1,25 [0,99; 1,57]	0,99 [0,62; 1,57]
	st. 3 / 4 ^b	1,43 [0,76; 2,70]	1,21 [0,88; 1,67]	1,18 [0,58; 2,40]
Uderzenia gorąca	ogółem	1,26 [0,78; 2,05]	1,65 [1,14; 2,37]	0,77 [0,42; 1,40]
Ból stawów	ogółem	0,88 [0,63; 1,23]	2,11 [1,45; 3,09]	0,41 [0,25; 0,69]
Ból w kończynach	ogółem	1,77 [1,05; 2,99]	1,81 [1,12; 2,92]	0,98 [0,48; 1,99]
Bóle mięśniowo-szkieletowe	ogółem	1,95 [1,005; 3,80]	1,18 [0,66; 2,08]	1,66 [0,69; 3,99]
Biegunka	ogółem	1,24 [0,82; 1,87]	1,35 [1,03; 1,76]	0,92 [0,56; 1,51]
	st. 3 / 4	0,19 [0,01; 4,75]	1,98 [0,42; 9,29]	0,10 [0,00; 3,41]
Upadki	ogółem	0,91 [0,54; 1,52]	1,72 [1,21; 2,44]	0,53 [0,28; 0,98]
	st. 3 / 4	1,16 [0,35; 3,84]	2,31 [0,67; 8,00]	0,50 [0,09; 2,81]
	ogółem ^c	0,89 [0,55; 1,45]	1,72 [1,21; 2,44]	0,52 [0,29; 0,94]
	st. 3 / 4 ^c	1,16 [0,35; 3,84]	2,31 [0,67; 8,00]	0,50 [0,09; 2,81]
Zmniejszenie m. ciała	ogółem	1,65 [0,86; 3,15]	2,56 [1,70; 3,86]	0,64 [0,30; 1,39]
Złamania	ogółem	1,16 [0,69; 1,97]	1,79 [1,18; 2,72]	0,65 [0,33; 1,27]
	st. 3 / 4	1,05 [0,35; 3,10]	3,63 [1,09; 12,07]	0,29 [0,06; 1,45]
Niedoczynność tarczycy	ogółem	2,91 [0,14; 60,42]	4,03 [1,95; 8,31]	0,72 [0,03; 16,34]
Choroba niedokrwienności serca	ogółem	1,29 [0,69; 2,40]	1,86 [0,86; 4,02]	0,69 [0,26; 1,86]
	st. 3 / 4	4,65 [1,07; 20,13]	0,99 [0,34; 2,88] ^d	4,69 [0,76; 28,73]
Niewydolność serca	ogółem	2,09 [0,78; 5,60]	2,23 [0,76; 6,55]	0,94 [0,22; 4,03]
	st. 3 / 4	6,39 [0,35; 115,39]	1,49 [0,30; 7,33] ^d	4,30 [0,16; 117,03]
Świąd	ogółem	0,84 [0,39; 1,81]	4,13 [1,79; 9,55]	0,20 [0,07; 0,63]
Drgawki	ogółem	1,16 [0,11; 12,78]	2,48 [0,12; 51,56]	0,47 [0,01; 22,38]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	st. 1-4	2,08 [1,56; 2,77]	1,76 [1,22; 2,54]	1,18 [0,74; 1,89]
	st. 3 / 4	6,38 [1,97; 20,72]	2,97 [0,36; 24,61]	2,15 [0,19; 24,13]
Zwiększenie stężenia bilirubiny	st. 1-4	2,38 [1,70; 3,34]	0,09 [0,03; 0,25]	27,74 [9,16; 84,01]
	st. 3 / 4	1,74 [0,07; 42,70]	0,49 [0,03; 7,87]	3,53 [0,05; 242,71]
Wzrost AST	st. 1-4	1,65 [1,30; 2,11]	1,15 [0,87; 1,53]	1,44 [0,99; 2,09]
	st. 3 / 4	6,38 [0,35; 115,22]	3,46 [0,18; 66,83]	1,84 [0,03; 115,79]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT, żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT a APA + ADT, czerwonym IS wyniki na korzyść APA + ADT.

a) W badaniu ARAMIS raportowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania określone jako zmęczenie lub astenia.

b) W badaniu ARAMIS raportowane jako: zwiększone ciśnienie krwi, zwiększone ciśnienie skurczowe krwi, nadciśnienie samoistne, nadciśnienie.

c) W badaniu ARAMIS raportowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania określone jako upadki lub wypadki.

d) w stopniu 3-5.

Aneks E. Wyniki porównania pośredniego DAR i APA skorygowanego doбором populacji (MAIC)

Chawdhury 2019

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opracowanie Chawdhury 2019 [29], w postaci abstraktu konferencyjnego, przedstawiające wyniki porównania pośredniego APA i DAR w leczeniu pacjentów z nmCRPC. Porównanie wykonano wykorzystując metodę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison analysis*) wybierając z badania SPARTAN (badanie podstawowe) pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania ARAMIS (badanie kontrolne). Dane pacjentów spełniających kryteria zostały następnie dopasowane – ważone przez szansę danego pacjenta na włączenie do badania kontrolnego i uśrednione dla całej grupy tworzącej populację dopasowaną do uśrednionej populacji badania kontrolnego. W procesie dopasowania wagi stanowiły charakterystyki wyjściowe pacjentów: wiek, pochodzenie, czas od diagnozy, stężenie PSA, PSADT, stężenie testosteronu, stan sprawności w skali ECOG, wcześniejsze stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych oraz uprzednie stosowanie terapii hormonalnej.

Przed dopasowaniem populacje włączone do prób SPARTAN i ARAMIS różniły się stężeniem PSA (7,8 vs 9,2), odsetkiem pacjentów, których stan sprawności w skali ECOG wynosił 1 (23 vs 31), odsetkiem pacjentów stosujących preparaty zapobiegające powstawaniu zdarzeń kostnych (10 vs 4), czasem od diagnozy pacjentów (95 vs 86), poziomem testosteronu (0,8 vs 0,6) oraz danymi dotyczącymi pochodzenia pacjentów. Dane dotyczące charakterystyk wyjściowych pacjentów z obu badań oraz w badaniu SPARTAN po dopasowaniu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań PROSPER i SPARTAN (przed i po dopasowaniu) [29]

Charakterystyka populacji		ARAMIS	SPARTAN przed dopasowaniem	SPARTAN po dopasowaniu
Liczba pacjentów		1509	1207	1150
Wiek w latach, mediana		74	74	74
Pochodzenie (%)	Amerika Północna	12	35	12
	Europa	64	50	64
Mediana czasu od diagnozy (mies.)		86	95	85
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml)		9,2	7,8	9,2
Czas podwojenia PSA	Mediana (mies.)	4,5	4,4	4,5
	<6 mies. (%)	69	71	6,9

Charakterystyka populacji	ARAMIS	SPARTAN przed dopasowaniem	SPARTAN po dopasowaniu
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l)	0,6	0,8	06
ECOG: 1 (%)	31	23	31
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych (%)	4	10	4
Wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej (%)	1	19	19
	>1	76	76

W kolejnym etapie ponownie przeliczono wyniki badania SPARTAN w oparciu o dopasowaną populację. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki surowe badania ARAMIS i SPARTAN oraz wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego dopasowania (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki badania SPARTAN przed i po dopasowaniu [29]

Parametr	ARAMIS	SPARTAN przed dopasowaniem	SPARTAN po dopasowaniu
Skuteczność			
MFS (HR [95% CI])	0,41 [0,34; 0,50]	0,28 [0,23; 0,35]	0,29 [0,22; 0,38]
Czas do progresji PSA (HR [95% CI])	0,13 [0,11; 0,16]	0,06 [0,05; 0,08]	0,06 [0,05; 0,08]
PFS (HR [95% CI])	0,38 [0,32; 0,45]	0,29 [0,24; 0,36]	0,30 [0,23; 0,39]
OS (HR [95% CI])	0,71 [0,50; 0,99]	0,70 [0,47; 1,04]	0,75 [0,45; 1,23]
Bezpieczeństwo			
AE ogółem (OR [95% CI])	1,49 [1,15; 1,94]	2,01 [1,17; 3,47]	1,52 [0,79; 2,91]
SAE ogółem (OR [95% CI])	1,32 [1,02; 1,70]	1,10 [0,83; 1,45]	1,20 [0,75; 1,90]

Otrzymane w wyniku dopasowania dane zasiliły porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Bayes'a, gdzie porównano je z wynikami uzyskanymi dla DAR w badaniu ARAMIS wykorzystując wspólny komparator (PLC). Wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki porównania pośredniego APA + ADT względem DAR + ADT metodą MAIC (Chawdhury 2019 [29])

Parametr	APA vs DAR	Pr HR / OR <1 (%)
Skuteczność		
MFS (HR [95% CrI])	0,70 [0,51; 0,98]	98,3
Czas do progresji PSA (HR [95% CrI])	0,46 [0,33; 0,64]	~100
PFS (HR [95% CrI])	0,79 [0,59; 1,08]	93,2
OS (HR [95% CrI])	1,05 [0,58; 1,93]	43,5

Parametr	APA vs DAR	Pr HR / OR <1 (%)
Bezpieczeństwo		
AE ogółem (OR [95% CrI])	1,02 [0,50; 2,04]	48,2
SAE ogółem (OR [95% CrI])	0,91 [0,53; 1,53]	64,5

CrI (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; Pr – prawdopodobieństwo, że APA będzie lepszy niż DAR (HR <1 lub OR <1).

Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na lepszą skuteczność terapii APA + ADT w stosunku do DAR + ADT w odniesieniu do wydłużenia MFS, PFS oraz czasu do progresji PSA w leczeniu pacjentów z nmCRPC. Dane wykorzystane do porównania OS wskazują na zbliżoną skuteczność obu terapii, niemniej wyniki dla OS nie były wystarczająco dojrzałe aby potwierdzić tę tezę. Częstość występowania AE ogółem oraz SAE była podobna w obydwu analizowanych populacjach co wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa APA i DAR.

Jako ograniczenia powyższej analizy wskazuje się brak możliwości pełnego dopasowania populacji ze względu na konieczność przeprowadzenia analizy w oparciu o charakterystyki wyjściowe raportowane w badaniu ARAMIS. Dodatkowo w momencie przygotowania porównania obydwa badania nie zostały zakończone, więc wyniki dla części punktów końcowych pochodziły z analizy okresowej dla ograniczonej liczby zdarzeń.

Jiang 2020

W wyniku doszukania aktualizacyjnego odnaleziono dodatkowo opracowanie Jiang 2020 [34], w postaci abstraktu konferencyjnego, którego celem było porównanie bezpieczeństwa terapii DAR względem APA i ENZ dodanych do ADT stosowanych u chorych z nmCRPC. W analizie wykorzystano dane pierwotne pacjentów z badania ARAMIS oraz skumulowane dane z badań SPARTAN i PROSPER. W celu zachowania spójności z badaniami SPARTAN i PROSPER z pracy ARAMIS wykluczono dane pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Porównanie pośrednie metodą MAIC zostało przeprowadzone osobno dla porównania DAR i APA i DAR i ENZ. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyłącznie dane dla porównania DAR i APA.

Wyniki porównania pośredniego DAR + ADT i APA + ADT po dostosowaniu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem. Niemniej w przypadku terapii DAR + ADT wynik był numerycznie lepszy w porównaniu z APA + ADT w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, z kolei terapia APA charakteryzowała się numerycznie lepszym wynikiem w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 63).

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia DAR + ADT charakteryzuje się ogólnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do APA + ADT. Wyniki porównania pośredniego po dostosowaniu wykazały, że terapia DAR + ADT charakteryzuje się istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia upadków, wysypki i złamań (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa DAR + ADT względem APA + ADT metodą MAIC (Jiang 2020 [34])

Punkt końcowy	DAR + ADT vs APA + ADT			
	RD [95% CI]	Wartość p	OR [95% CI]	Wartość p
AE ogółem	4,3 [-1,5; 10,1]	0,149	0,8 [0,5; 1,4]	0,445
SAE ogółem	1,4 [-5,5; 8,3]	0,685	1,1 [0,8; 1,5]	0,551
AE prowadzące do przerwania terapii	-3,4 [-8,2; 1,4]	0,167	0,7 [0,4; 1,2]	0,151
AE prowadzące do zgonu	-0,7 [-2,8; 1,4]	0,529	0,3 [0,0; 2,0]	0,199
Upadki	-6,3 [-11,0; -1,6]	0,009	0,6 [0,3; 1,2]	0,118
Zawroty głowy	-1,0 [-5,4; 3,5]	0,666	1,0 [0,5; 2,1]	0,952
Zaburzenia psychiczne	-2,6 [-5,5; 0,2]	0,073	0,4 [0,1; 1,4]	0,160
Nadciśnienie	-2,4 [-8,2; 3,4]	0,421	1,2 [0,7; 2,0]	0,603
Drgawki	-0,1 [-0,6; 0,4]	0,780	-	-
Wysypka	-16,0 [-20,4; -11,7]	<0,0001	0,5 [0,2; 1,6]	0,255
Biegunka	-3,8 [-9,3; 1,7]	0,177	0,9 [0,5; 1,5]	0,631
Nudności	-1,8 [-7,2; 3,5]	0,501	0,9 [0,5; 1,7]	0,791
Zmęczenie ^a	-4,4 [-11,3; 2,5]	0,211	0,9 [0,6; 1,3]	0,588
Silne zmęczenie ^a	-0,7 [-1,9; 0,5]	0,248	0,3 [0,0; 2,9]	0,269
Złamania	-6,2 [-10,3; -2,1]	0,003	0,4 [0,2; 0,8]	0,015

a) W tym astenia.

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 64.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT02200614 (ARAMIS)	Typ: RCT Etap: W toku	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	1509 ^a	DAR vs PLC	12.09.2014 / 31.12.2020 / Bayer; Orion Pharma
NCT04122976	Typ: RWD Etap: W trakcie rekrutacji	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC uprzednio zakwalifikowani do leczenia DAR	1000	DAR	30.01.2020 / 30.01.2025 / Bayer
NCT04157088	Typ: RCT Etap: W trakcie rekrutacji	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC lub CRPC z przerzutami	150	DAR vs ENZ	17.12.2019 / 31.12.2022 / Bayer
ClinicalTrialsRegister.eu					
2013-003820-36 (ARAMIS)	Typ: RCT Etap: W toku	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	1500	DAR vs PLC	bd / bd / Bayer AG
clinicaltrials.bayer.com					
17712 (ARAMIS)	Typ: RCT Etap: W toku	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	1509 ^a	DAR vs PLC	09.2014 / 12.2020 / Bayer
20590	Typ: RWD Etap: W trakcie rekrutacji	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC uprzednio zakwalifikowani do leczenia DAR	1000	DAR	01.2020 / 01.2025 / Bayer
20609	Typ: RCT Etap: W trakcie rekrutacji	Mężczyźni ≥ 18 r.ż. ze zdiagnozowanym nmCRPC lub CRPC z przerzutami	150	DAR vs ENZ	12.2019 / 12.2022 / Bayer
Data przeszukania: 17.06.2020 r.					

a) Rzeczywista liczba pacjentów zrandomizowanych w badaniu.

Aneks G. Kwestionariusze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. **FACT-P**

Specyficzny dla raka gruczołu krokowego kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) składający się z 27 pytań podzielonych dotyczących dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego, funkcjonalnego (stanowiących ogólną wersję kwestionariusza – FACT-G) oraz 12 pytań specyficznych dla podskali raka gruczołu krokowego. Pełna ocena w tym kwestionariuszu mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów, gdzie wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia [35].

G.2. **BPI-SF**

BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) jest narzędziem służącym do oceny stopnia nasilenia objawów bólowych oraz wpływu jaki wywierają na codzienne funkcjonowanie. Nasilenie bólu oceniane jest w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 oznacza najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia. Dodatkowo pacjenci oceniają stopień, w jakim dolegliwości wpływają na poszczególne obszary życia. Podobnie jak w przypadku nasilenia bólu skala oceny jest przedstawiona w formie liniowej, rozpoczyna się od określenia „brak wpływu” i kończy określeniem „całkowity wpływ” [36].

G.3. **EQ-5D**

Kwestionariusz EQ-5D (*The European Quality of Life–5 Dimensions*) jest narzędziem stworzonym przez EuroQoL Group do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, możliwym do zastosowania w różnych jednostkach chorobowych. Kwestionariusz EQ-5D-3L składa się z 5 pytań oceniających jak pacjent postrzega takie obszary jak: poruszanie się, samoopieka, codzienne aktywności, ból i dyskomfort oraz niepokój / depresję. Ocena dokonywana jest za pomocą skali Likerta od 1 do 3, gdzie wyższa ocena wskazuje na większe nasilenie objawów. Na podstawie EQ-5D oblicza się stopień użyteczności, którego wartość mieści się w przedziale od -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy, 1 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia, a 0 odpowiada stanowi równemu śmierci. Dodatkowo do kwestionariusza może zostać dołączona skala oceny wizualnej (EQ VAS) pozwalająca na ocenę samopoczucia w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia [37].

G.1. EORTC-QLQ-PR25

QLQ-PR25 jest kwestionariuszem stworzonym przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i zwalidowanym wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Składa się z 25 pytań oceniających nasilenie objawów jelitowych, objawów związanych z leczeniem hormonalnym, nietrzymaniem moczu, aktywnością seksualną, funkcjami seksualnymi oraz objawami urologicznymi. Dolegliwości związane z rakiem gruczołu krokowego oceniane są w 4-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak dolegliwości, a 4 oznacza duże dolegliwości (<https://www.eortc.org/>). Kwestionariusz EORTC-QLQ-PR25 został zwalidowany w populacji polskich pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [38].

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 65.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 66.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

I / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.3.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 67.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyn ki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyn ków <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.3.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 68.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Koloriem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Akronim [ref.]		
Kryteria włączenia		
Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK	•	
II-rzędowe PK	•	
Pozostałe PK	•	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Interwencja	Komparator
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, mediana [zakres]		
Odsetek pacjentów rasy białej (%)		
Wcześniejsze leczenie (terapia podstawowa) (%)	Orchidektomia	
	Kastracja chemiczna	
	Prostatektomia	
	Radioterapia	
	Aktywny nadzór	
	Inne	
Mediana czasu od diagnozy (mies.) [zakres]		
Obecność patologicznych węzłów chłonnych w badaniu obrazowym, n (%)	TAK	
	NIE	
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml) [zakres]		
Czas podwojenia PSA	Mediana (mies.) [zakres]	
	≤6 mies., n (%)	
	>6 mies., n (%)	

Akronim [ref.]	
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l) [zakres]	
ECOG, n (%)	0
	1
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kostnych	TAK
	NIE
Wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej [liczba preparatów]	1
	≥2
	Nie dotyczy
Interwencja	
Schemat badania	
Interwencja	
Kointerwencje	
Okres obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Utrata z badania, n (%)	
Metody imputacji danych utraconych	
Metoda analizy wyników	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 69.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

I.3. Formularz do oceny danych ciągłych

Tabela 70.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.