



IGNORANTIA NOCET

# Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 04.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

4 grudnia 2020 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.43.2020.KSM.6 z dnia 13 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 maja 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opis punktów końcowych;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Opis badań pierwotnych i opracowań wtórnych;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń, podsumowania i dyskusji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz dodatkowych;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opis opracowań wtórnych;</li> <li>⊗ Opis zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis punktów końcowych;</li> <li>⊗ Charakterystyka badań pierwotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz głównych.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>21</b>
3.1. Źródła danych .....	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania .....	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	24
3.6. Badania włączone .....	27
3.6.1. Opracowania wtórne .....	29
3.6.2. Badania pierwotne .....	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	47
3.7. Ekstrakcja danych.....	47
3.8. Ocena jakości informacji .....	48
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	50
3.10. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego.....	54
3.10.1. Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej .....	55

---

---

3.10.2. Przeżycie całkowite .....	64
3.10.3. Progresja PSA.....	74
3.10.4. Odpowiedź PSA .....	76
3.10.5. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego .....	77
3.10.6. Pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej .....	83
3.10.7. Jakość życia związana ze zdrowiem .....	85
3.10.8. Przeżycie wolne od chemioterapii .....	94
3.10.9. Progresja bólu .....	95
3.11. Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego.....	100
3.11.1. Zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu .....	101
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	109
3.11.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	111
3.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	115
3.11.5. Zdarzenia niepożądane.....	120
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	147
3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	149
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	149
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC .....	154
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2019</i> .....	156
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikacie <i>FDA 2020</i> .....	157

---

---

3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	157
3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	158
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>160</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>161</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>171</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>179</b>
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	179
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	180
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	181
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	182
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	189
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	194
7.6.1. PROSPER .....	194
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	202
7.8. Skale oceny jakości badań.....	205
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	210
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	211
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>213</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>217</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>218</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AACR	ang. <i>American Association for Cancer Research</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – deprivacja androgenowa
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APTC	ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> – współpraca badaczy w zakresie leków przeciwplateletowych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
b/d	brak danych
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
EORTC QLQ-PR25	ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka
EQ-5D-5L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii

Skrót	Rozwinięcie
FACT-P	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LHRH/GnRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular event</i> – poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MFS	ang. <i>metastasis-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od przerzutów
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
nmCRPC	ang. <i>nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAAs	ang. <i>non-steroidal anti-androgens</i> – niesteroidowe antyandrogeny
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Skrót	Rozwinięcie
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport o bezpieczeństwie
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PSADT	ang. <i>PSA doubling time</i> – czas podwojenia PSA
PSUSA	ang. <i>Periodic Safety Update Report single assessment</i> – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie
RADAR	ang. <i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i> – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMQ	ang. <i>standardized MedDRA query</i> – standardowe zapytanie MedDRA
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTP PSA	ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---

---

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (ENZ, enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Jako alternatywne postępowanie medyczne, szczegółowo opisane w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*, stanowiącej integralną część raportu, wskazano terapię z zastosowaniem deprivacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), do której zaliczyć można agonistów LHRH<sup>1</sup> (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) oraz antagonistów LHRH (degarelik).

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego Xtandi™*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.1.*

### WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 12 przeglądów systematycznych (*Hird 2020, Kretschmer 2020, Kumar 2020, Liu 2020, Mori 2020, Pyrgidis 2020, Di Nunno 2019, Mateo 2019, Nieto-Gómez 2019, Crawford 2018, Loria 2018, Scott 2018*) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

---

<sup>1</sup> inaczej GnRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. *gonadotrophin releasing hormone* – gonadoliberyna

---

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu względem analizowanego komparatora została przeprowadzona na podstawie włączonego do analizy randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018* z protokołem i suplementem, publikacja *Tombal 2019* z suplementem, publikacja *Sternberg 2020* wraz z suplementem, dokument *EMA<sup>2</sup> AR 2019*). W grupie ENZ chorzy kontynuowali terapię ADT, natomiast w celu utrzymania zaślepienia, w ramieniu komparatora do terapii ADT chorym podawano placebo (PLC). Z tego powodu w niniejszej analizie grupy oznaczono odpowiednio jako ENZ+ADT i PLC+ADT. [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym schemat badania należy traktować jako obrazujący porównanie ocenianej interwencji z komparatorem, ponieważ pozwala on na porównanie nowej technologii jaką jest dodanie z ENZ do ADT z kontynuacją stosowania ADT. W badaniu brali udział dorośli mężczyźni chorzy na nmCRPC wysokiego ryzyka (PSADT<sup>3</sup> ≤10 miesięcy), ze stanem sprawności w skali ECOG<sup>4</sup> równym 0 lub 1, co odpowiada charakterystyce populacji docelowej.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. 11 komunikatów PRAC<sup>5</sup>, *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™* oraz dane dla ENZ zamieszczone w bazach ADRReports<sup>6</sup> oraz WHO UMC<sup>7</sup>. [REDACTED]

[REDACTED]<sup>8</sup> [REDACTED].

<sup>2</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

<sup>3</sup> ang. *PSA doubling time* – czas podwojenia PSA

<sup>4</sup> ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

<sup>5</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

<sup>6</sup> ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

<sup>7</sup> ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

<sup>8</sup> ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych / okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

---

## Skuteczność kliniczna

**Na podstawie badania *PROSPER* wykazano, iż ENZ wraz z kontynuacją terapii ADT wykazuje wyższą skuteczność niż PLC+ADT w stosunku do większości ocenianych punktów końcowych.**

Terapia z zastosowaniem enzalutamidu związana jest z **istotnym statystycznie zmniejszeniem (o 71%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu** w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu). Opóźnienie wystąpienia przerzutów o 21,9 miesiąca (obserwowana różnica w medianie MFS<sup>9</sup> pomiędzy grupą badaną i kontrolną) wiąże się z opóźnieniem pojawienia się objawów i spadku jakości życia oraz wydłużeniem czasu koniecznego do wdrożenia kolejnego leczenia w przypadku pojawienia się przerzutów, a więc wynik ten można uznać za **istotny klinicznie**. Podobne wyniki uzyskano także we wszystkich wyodrębnionych podgrupach chorych, między innymi ze względu na PSADT, wiek, czy stan sprawności w skali ECOG. Również **odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia oceniane w ramach MFS był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej w porównaniu z kontrolną**. Większość zdarzeń ocenianych w ramach progresji radiograficznej (nowe przerzuty do kości i/lub tkanek miękkich) obserwowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych stosujących ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT. Zgon bez oznak progresji radiograficznej wystąpił u niskiego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (3,4% vs 0,9%), głównie u osób w starszym wieku. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Ponadto, wykazano iż **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego MFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej**.

Czas przeżycia całkowitego oceniono w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródkresowych oraz w ramach analizy końcowej. Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje że zastosowanie ENZ jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% w porównaniu do grupy kontrolnej. W czasie 48 miesięcy obserwacji zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

---

<sup>9</sup> ang. *metastasis-free survival* – czas przeżycia wolnego od przerzutów

---

---

Biorąc pod uwagę przyczynę zgonu, zgon związany z rakiem gruczołu krokowego również odnotowano w badaniu istotnie rzadziej w grupie badanej (19%) niż w grupie kontrolnej (29%). **Prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.**

W grupie enzalutamidu wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 93%) ryzyka progresji PSA<sup>10</sup>** w porównaniu z placebo. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej. **Odsetek chorych z progresją PSA był zniżej statystycznie niższy w grupie badanej w porównaniu z PLC+ADT. Również prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego braku progresji PSA było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.** Także odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o  $\geq 50\%$ ,  $\geq 90\%$  lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, iż wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem.

Terapia enzalutamidem wiązała się także ze **znamiennym statystycznie wydłużeniem czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz chemioterapii cytotoksycznej** w porównaniu z PLC+ADT. Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wynosiła w grupie badanej 39,6 mies. w czasie pierwszej analizy śródkresowej oraz nie została osiągnięta w drugiej analizie śródkresowej oraz podczas oceny pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej (zarówno w przypadku pierwszej i drugiej analizy śródkresowej). Z kolei w grupie PLC+ADT mediana dla pierwszej i drugiej analizy śródkresowej wynosiła odpowiednio 17,7 i 19,0 w przypadku oceny czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz 39,7 i 45,4 dla oceny pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej. Dane przedstawione dla 48 miesięcy obserwacji wskazują że w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,29 (95% CI: 0,25; 0,35). Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wyniosła 66,7 miesięcy w grupie badanej i jedynie 19,1 miesięcy w grupie kontrolnej.

---

<sup>10</sup> ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego

---

**Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe oraz chemioterapię cytotoksyczną był istotnie statystycznie wyższy w grupie kontrolnej niż badanej (pierwsza i druga analiza śródkresowa).** Spośród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC, znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z grupy kontrolnej w porównaniu z grupą badaną zastosował  $\geq 1$  nową terapię przeciwnowotworową po zaprzestaniu terapii analizowanymi lekami (65% vs 33% - analiza końcowa). Z kolei ocena terapii zastosowanych u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy ENZ+ADT – w przypadku większości analizowanych terapii, zastosowano je znamienne statystycznie częściej w grupie PLC+ADT. W badaniu *PROSPER* wykazano także, iż **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz chemioterapii cytotoksycznej było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.**

Leczenie **ENZ nie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych na nmCRPC.** Analiza czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P<sup>11</sup> wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny podskal kwestionariusza FACT-P takich jak: samopoczucie emocjonalne, podskala dla raka prostaty oraz dla wyniku ogólnego. Podobne wyniki uzyskano dla oceny na podstawie skali EQ-VAS<sup>12</sup>. Ocena czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25<sup>13</sup> wykazała istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku oceny objawów i funkcjonowania jelit oraz objawów i problemów związanych z układem moczowym. Natomiast w przypadku oceny objawów związanych z leczeniem hormonalnym mediana była istotnie statystycznie dłuższa w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą ENZ+ADT. Odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do zmian wyniku FACT-P dla domeny oceniającej samopoczucie społeczne. Z kolei, znamienne statystycznie, jednak nie klinicznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy

<sup>11</sup> ang. *Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate* – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego

<sup>12</sup> ang. *Euroqol-Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels* – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia)

<sup>13</sup> ang. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka

---

kontrolnej odnotowano w przypadku oceny zmian w objawach związanych z leczeniem hormonalnym na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-PR25.

**Ocena czasu przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą lub z jakiegokolwiek przyczyny wykazała istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT nad PLC+ADT. Także rozpoczęcie pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu związany z chorobą lub z jakiegokolwiek przyczyny raportowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych z grupy ENZ+ADT w porównaniu z chorymi stosującymi PLC+ADT.**

Wykazano, iż zastosowanie ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT powoduje znamienne statystycznie przewagę w odniesieniu do **oceny czasu do pierwszej potwierdzonej progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF<sup>14</sup> dla oceny stopnia nasilenia bólu**. Prawdopodobieństwo rocznego oraz 2-letniego braku wystąpienia progresji bólu było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Jedynie 3-letnie prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu było nieznacznie wyższe w grupie kontrolnej niż badanej.

## **Bezpieczeństwo**

**Analiza bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem PLC+ADT przeprowadzona na podstawie badania PROSPER wykazała, iż profil bezpieczeństwa ENZ jest akceptowalny.**

**Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** odnotowano częściej u chorych z grupy badanej (5,5% chorych) niż z grupy kontrolnej (0,6% chorych). Choć zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej, należy interpretować wyniki w kontekście czasu leczenia, dla którego mediana w przypadku enzalutamidu była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (tj. 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjento-lata jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1). Różnic znamienych statystycznie nie odnotowano natomiast w odniesieniu do częstości występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu**, które wystąpiły u nielicznego odsetka chorych w obu grupach (0,2% w grupie ENZ+ADT i 0,0% w grupie PLC+ADT).

---

<sup>14</sup> ang. *Brief Pain Inventory-Short Form* – Krótki Inwentarz Bólu

---



**Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** także wystąpiły ogółem u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach – u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei, **zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** raportowano u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej wystąpiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem oraz zdarzenia takie jak zmęczenie, uderzenia gorąca, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, ból głowy, spadek masy ciała, zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci oraz zaburzenia smaku.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u 40% chorych z grupy badanej i 21,5% chorych z grupy kontrolnej. Jak wspomniano jednak wcześniej wyniki nie powinny być interpretowane w oderwaniu od okresu obserwacji, który był znacznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (16/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (14/100 pacjento-lat). Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem, ciężkich MACE<sup>15</sup>, ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

**Zdarzenia niepożądane** o dowolnym stopniu nasilenia raportowano ogółem u 94% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 82% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 48% chorych z grupy badanej i u 27% chorych z grupy kontrolnej. Także zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, przerywania podawania leku oraz do redukcji dawki leku wystąpiły częściej w grupie ENZ+ADT niż kontrolnej.

---

<sup>15</sup> ang. *major adverse cardiovascular event* – poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym

---



Należy jednak podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (60/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (34/100 pacjento-lat). Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ , była również wyższa w grupie stosującej PLC + ADT w porównaniu z grupą ENZ + ADT i wyniosła odpowiednio 20/100 pacjento-lat i 17/100 pacjento-lat.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oraz ocena stosunku korzyści do ryzyka**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Przedstawione informacje dotyczą zastosowania leku Xtandi™ niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować nie tylko dorosłych chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, lecz także chorych na CRPC<sup>16</sup> z przerzutami niestosujących wcześniej chemioterapii lub po wcześniejszej terapii docetakselem.

Leczenie ENZ powinno być szczególnie ostrożnie wdrażane u chorych z napadami drgawek lub z ryzykiem ich wystąpienia. Podczas terapii możliwe jest wystąpienie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, a także innych zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oraz dokumentu *EMA AR 2019* (dot. chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka) [REDACTED]

[REDACTED].

### **WNIOSKI**

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwych rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Choroba ta powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. U większości

<sup>16</sup> ang. *castration-resistant prostate cancer* – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego

chorych nmCRPC ma przebieg bezobjawowy, za wyjątkiem odczuwalnych działań niepożądanych spowodowanych terapią ADT. Z tego powodu, głównym celem terapii w tej populacji chorych jest jak najdłuższe odroczenie progresji choroby do stadium wykrywalnego mCRPC<sup>17</sup>, gdyż choroba przerzutowa zazwyczaj wiąże się z wystąpieniem bólu, zmęczenia, osłabienia, obciążeniem psychicznym i obniżeniem jakości życia chorych. Biorąc pod uwagę, iż dostępne obecnie opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na nmCRPC są ograniczone, zazwyczaj polegają na obserwacji i kontynuacji dotychczas stosowanej ADT, tak można stwierdzić, iż w populacji tej istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba kliniczna wdrożenia skutecznych i bezpiecznych terapii, które powstrzymają progresję choroby.

Na podstawie przeprowadzonego w niniejszej analizie porównania ENZ+ADT względem PLC+ADT u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka można stwierdzić, iż terapia z zastosowaniem enzalutamidu pozwala istotnie statycznie i klinicznie wydłużyć czas przeżycia wolnego od przerzutów choroby. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji PSA i czas do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki analizy końcowej dla OS wskazują na korzystny wpływ terapii ENZ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu. Obserwowane zdarzenia niepożądane są znane i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ, a stosunek korzyści do ryzyka uznano za korzystny. **W związku z powyższym stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Xtandi™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na nmCRPC.**

---

<sup>17</sup> ang. *metastatic, castration-resistant prostate cancer* – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (ENZ, enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Komparatorem dla ENZ zdefiniowanym w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™* jest terapia z zastosowaniem deprywacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), do której zaliczyć można agonistów LHRH<sup>18</sup> (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) oraz antagonistów LHRH (degarelik).

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*;

---

<sup>18</sup> inaczej GnRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. *gonadotrophin releasing hormone* – gonadoliberyna

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [Higgins 2011].*

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
- ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego Xtandi™*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

---

### 3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa enzalutamidu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)<sup>19</sup>, FDA oraz URPLW MiPB.

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

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

---

<sup>19</sup> informacje na stronie internetowej ADRReports i WHO UMC dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

### 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2020].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na nmCRPC) oraz interwencji badanej (enzalutamid). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti (ang. *title*) – tytuł, ot (ang. *original title*) – tytuł oryginalny, ab (ang. *abstract*) – abstrakt, kw (ang. *keywords*) – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).



---

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i/lub nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla enzalutamidu w leczeniu chorych na nmCRPC. Zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do populacji chorych na CRPC (ang. *castration-resistant prostate cancer* – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego), w celu zawężenia strategii wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

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

### **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:



- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. <sup>20</sup>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z przerzutami. Badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska.
Interwencja	Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™</i> : 160 mg w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory <sup>21</sup>	Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelikis zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych danych leków, przedstawionymi szczegółowo w <i>Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™</i> . <b>Komentarz:</b> dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.	Niezgodne z założeniami.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)

<sup>20</sup> szczegółowa charakterystyka populacji zgodna z opisem w programie lekowym

<sup>21</sup> kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parametry związane z pojawieniem się przerzutów choroby (równoznaczne progresji choroby) lub zgonu (np. MFS, ang. <i>metastasis-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od przerzutów);</li> <li>⊗ przeżycie całkowite chorych;</li> <li>⊗ progresja, odpowiedź PSA (ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego);</li> <li>⊗ zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>⊗ ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>22</sup> )	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe <u>Komentarz</u> : w przypadku analiz <i>post-hoc</i> dane zostaną uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		

<sup>22</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 736 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

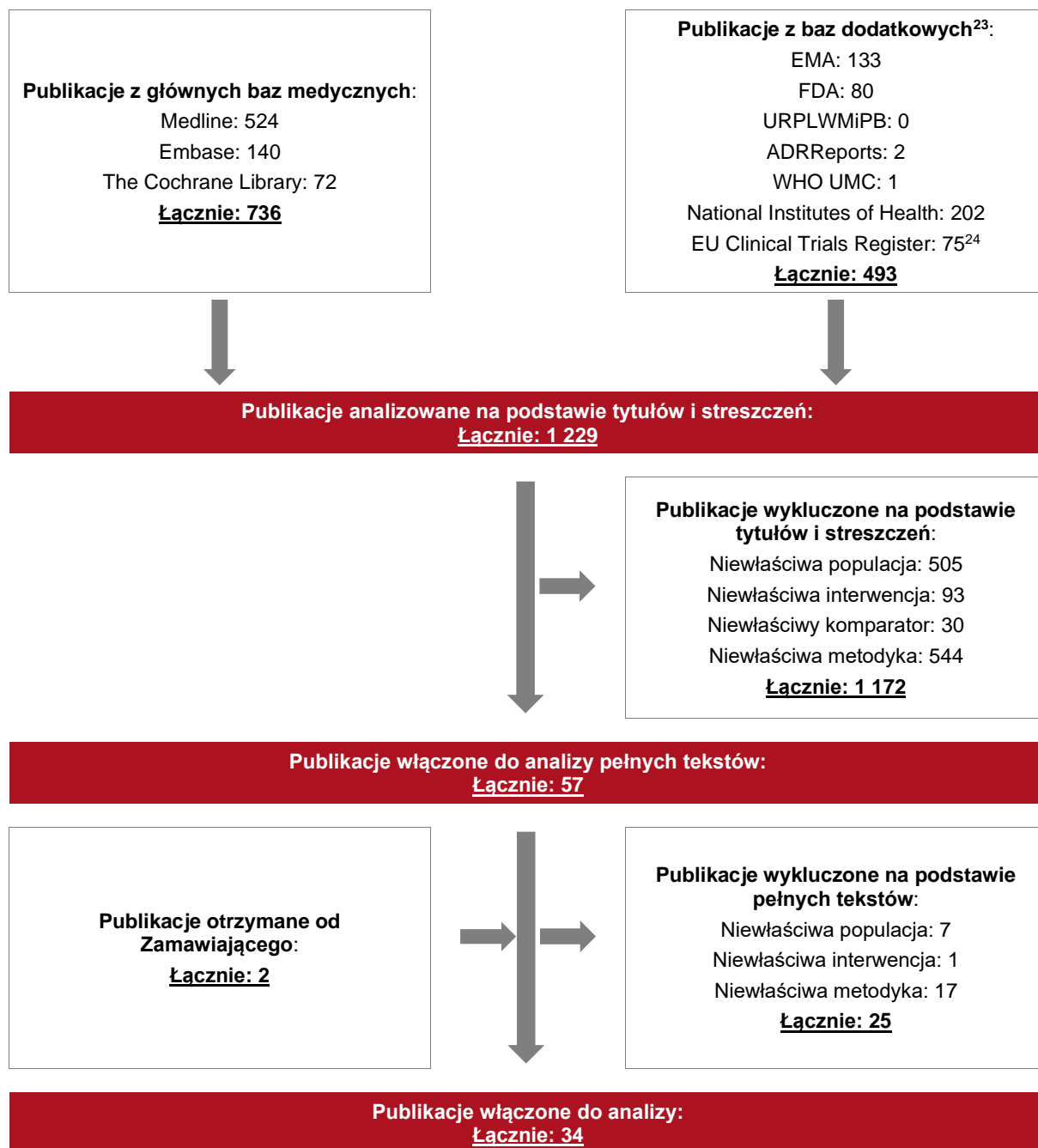
Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 133 publikacje;
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 80 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 34 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Moher 2009, PRISMA]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



<sup>23</sup> w przypadku baz EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMiPB zastosowano odrębne zapytania dla nazwy handlowej i substancji czynnej, ze względu na najbardziej wiarygodną liczbę trafień dla tak zastosowanej strategii; na niniejszym schemacie przedstawiono sumę trafień dla obu zapytań

<sup>24</sup> odnalezione rekordy z rejestrów badań klinicznych przedstawiono w załączniku 7.1, w analizie nie uwzględniono natomiast wyników odnalezionych w rejestrach dla badania PROSPER (NCT02003924, 2012-005665-12), ze względu na niską wiarygodność przedstawionych tam informacji

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 12 przeglądów systematycznych (*Hird 2020, Kretschmer 2020, Kumar 2020, Liu 2020, Mori 2020, Pyrgidis 2020, Di Nunno 2019, Mateo 2019, Nieto-Gómez 2019, Crawford 2018, Loriot 2018, Scott 2018*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem 8 odnalezionych przeglądów (*Hird 2020, Kretschmer 2020, Kumar 2020, Liu 2020, Mori 2020, Di Nunno 2019, Mateo 2019 i Loriot 2018*) była przede wszystkim ocena skuteczności i/ oraz bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na nmCRPC. Z kolei, w publikacji *Nieto-Gómez 2019* dokonano porównania pośredniego ENZ względem apalutamidu u chorych na nmCRPC. Publikacja *Scott 2018* miała na celu przegląd zastosowania terapeutycznego ENZ u chorych na CRPC (w tym nmCRPC), w opracowaniu *Crawford 2018* oceniano wpływ terapii antyandrogenowej na chorych z rakiem prostaty, a w badaniu *Pyrgidis 2020* analizowano zdarzenia niepożądane związane z użyciem nowych terapii ukierunkowany na oś receptora androgenowego, ze szczególnym uwzględnieniem ich konsekwencji endokrynologicznych i metabolicznych u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

Wyniki włączonego do analizy badania *PROSPER* opublikowano na początku 2018 r. (publikacja *Hussain 2018*), w 2019 r. (publikacja *Tombal 2019*) i w 2020 roku (publikacja *Sternberg 2020*), natomiast w przypadku analizowanych przeglądów systematycznych przeszukiwanie baz przeprowadzono najpóźniej w sierpniu 2020 roku. Uwzględnione opracowania mogą nie obejmować wszystkich wyników z badania *PROSPER*, przez co mogą one w sposób ograniczony umożliwić wnioskowanie na temat zastosowania ENZ u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka (np. w zakresie czasu przeżycia całkowitego gdyż wyniki analizy końcowej przedstawiono w publikacji *Sternberg 2020*).

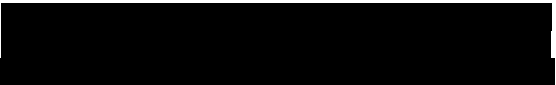
Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018* z protokołem



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
PROSPER	RCT <sup>28</sup> , podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5.	Badanie trwało od 26.11.2013 r do 28.06.2017 r. (ok. 43 mies.). <i>Hussain 2018:</i> Mediana okresu obserwacji dla analizy MFS wynosiła 18,5 mies. w grupie ENZ+ADT i 15,1 mies. w grupie PLC+ADT <sup>29</sup> . Mediana okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa wynosiła 18,0 mies. w grupie ENZ+ADT i 11,1 mies. w grupie PLC+ADT. <i>Sternberg 2020:</i> Przedstawiono wyniki analizy dla której dane odcięto 15 października 2019 roku – mediana okresu obserwacji wynosiła 48 mies.	Dorośli mężczyźni chorzy na bezobjawowego nmCRPC z rosnącym stężeniem PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu.	ENZ+ADT: N=933 PLC+ADT: N=468	ENZ+ADT ENZ w dawce 160 mg (4 kapsułki po 40 mg), p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie), raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku.	PLC+ADT Placebo, w postaci 4 kapsułek p.o., raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku.
			<p><b>Uwagi:</b></p> <p></p> <p>Chorzy mogli stosować bisfosfoniary lub denosumab, w stabilnej dawce. Chorzy ci kontynuowali terapię lekami działającymi na kości aż do potwierdzenia progresji choroby przerzutowej w centralnej ocenie radiologicznej. Chorych zachęcano do standardowej suplementacji wapniem i witaminą D.</p> <p>Rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem chemioterapii cytotoksycznej, inhibitorów receptora androgenowego i badanych leków) w momencie stwierdzenia progresji radiograficznej nie wskazywało jednoznacznie na konieczność zaprzestania terapii badanym lekiem, jeśli badacz uznał, iż kontynuowanie danego leczenia niesie ze sobą korzyści.</p>				

<sup>28</sup> ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

<sup>29</sup> okres obserwacji dla pierwszorzędowego punktu końcowego; według protokołu badania analiza dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (TTP PSA, czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz pierwsza śródkresowa analiza OS) miała zostać przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla MFS





W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ przerzuty choroby lub zgon<sup>30</sup> bez oznak progresji radiograficznej;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ progresja PSA;
- ⊕ odpowiedź PSA;
- ⊕ pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊕ pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej;
- ⊕ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊕ przeżycie wolne od chemioterapii;
- ⊕ progresja bólu.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa oceniano:

- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był MFS. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego*, zasadność oceny surogatowego punktu końcowego – MFS zamiast OS w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych, w badaniach dotyczących chorych na nmCRPC uzasadnia fakt, iż w tej populacji może upłynąć długi czas od wykrycia wzrostu stężenia PSA aż do dokumentacji odległych przerzutów lub zgonu. Taki przedłużony okres obserwacji (w którym chorzy mogą stosować wiele terapii) z niskim wskaźnikiem wystąpienia zdarzeń może sprawić, że ocena parametru OS nie będzie miała praktycznego zastosowania i jego ocena w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego nie będzie

---

<sup>30</sup> ze względu na fakt, iż analizowana technologia ma na celu m.in. wydłużenie czasu do wystąpienia przerzutów i wydłużenie przeżycia, punkty końcowe dotyczące zgonów uwzględniono w ocenie skuteczności, poza danymi dotyczącymi zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, które zamieszczono w ocenie bezpieczeństwa

---

właściwa. Zmiana stadium choroby z nmCRPC do radiograficznie wykrywalnej choroby przerzutowej (np. przerzutów do kości) jest zdarzeniem klinicznie istotnym, które może być związane z zachorowalnością i potrzebą zastosowania dodatkowych interwencji medycznych. Z kolei lokalne oznaki wskazujące na progresję choroby mogą być leczone za pomocą terapii miejscowej, mogą one nigdy nie ulec progresji do przerzutów odległych, a przez to mogą nie przyczynić się do wystąpienia rozsianej choroby nowotworowej. W związku z powyższym, stosowane terapie u chorych na nmCRPC mogą mieć duży wpływ na MFS, a przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa mogą wykazać znaczące korzyści kliniczne w tej grupie chorych [FDA 2018, FDA 2018a, Smith 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w rozważanym badaniu oraz ich definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej.

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania PROSPER**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej	PROSPER (Hussain 2018, EMA AR 2019, Sternberg 2020)	<p>Ocena MFS stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>MFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej określonej centralnie w dowolnym okresie badania (ocena przez zaślepiiony niezależny komitet centralny) lub jako czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w okresie od randomizacji do 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych bez oznak progresji radiograficznej, w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze.</p> <p>Oceny MFS dokonywano na podstawie radiograficznej oceny zajęcia chorobą kości, w oparciu o scyntyografię radionuklidową całego ciała, natomiast oceny zajęcia tkanek miękkich dokonano na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Skan obejmował 5 regionów, w tym: czaszkę, klatkę piersiową, kręgosłup, miednicę oraz kończyny.</p> <p>Progresję radiograficzną definiowano jako obecność 1 lub więcej przerzutowych zmian patologicznych w otrzymanych skanach. W przypadku odnalezienia zmiany w pojedynczym regionie skanu kości, konieczne było potwierdzenie jej obecności za pomocą kolejnej metody obrazowania. Stwierdzenie obecności zmian przerzutowych w <math>\geq 2</math> z 5 regionów nie wymagało potwierdzenia za pomocą dodatkowej metody obrazowania.</p> <p>Radiograficzną progresję chorób tkanek miękkich oceniono na podstawie kryteriów RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) w wersji 1.1.</p> <p>Ocena radiograficzna została wykonana podczas badań skriningowych, a następnie co ok. 16 tygodni (aż do wykazania radiograficznej progresji choroby), jednak wyniki można było</p>	<p>Im dłuższy MFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza liczba przerzutów choroby oraz mniejsza częstość występowania zgonów bez oznak progresji radiograficznej, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo MFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>MFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny OS (ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite). Według FDA zasadne jest jego zastosowanie w badaniach klinicznych u chorych na nmCRPC jako pierwszorzędowego punktu końcowego. U chorych na nmCRPC może upłynąć długi czas od wykrycia wzrostu stężenia PSA aż do dokumentacji odległych przerzutów lub zgonu. Taki przedłużony okres obserwacji (w którym chorzy mogą stosować wiele terapii) z niskim wskaźnikiem wystąpienia zdarzeń może sprawić, że ocena parametru OS nie będzie miała praktycznego zastosowania i jego ocena w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego nie będzie właściwa. Zmiana stadium choroby z nmCRPC do radiograficznie wykrywalnej choroby przerzutowej (np. przerzutów do kości) jest zdarzeniem klinicznie istotnym, które może być związane z zachorowalnością i potrzebą zastosowania dodatkowych interwencji medycznych. Z kolei lokalne oznaki wskazujące na progresję choroby mogą być leczone za pomocą terapii miejscowej, mogą</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>uzyskać wcześniej, jeśli istniało kliniczne podejrzenie progresji. Wszystkie wyniki badań obrazowych zostały odczytane w lokalnym ośrodku badawczym, a następnie przesłane do centralnego ośrodka, w celu zaślepionej, niezależnej, centralnej weryfikacji. Każdy lokalny ośrodek powinien być wyznaczyć radiologa lub badacza, jako pierwszą osobę oceniającą wyniki obrazowania, aby zapewnić, że wszystkie uzyskane obrazy są odczytywane zgodnie z ustaleniami protokołu. Wyniki obrazowania radiograficznego nie były wymagane po potwierdzeniu progresji radiograficznej przez niezależną centralną ocenę radiologiczną.</p> <p>Zgon definiowano jako zgon bez oznak progresji radiograficznej w czasie 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych.</p> <p>Chorzy, u których nie było wiadomo, że przeżyli bez przerzutów, zostali odpowiednio ocenzeni w dniu ostatniego dostępnego skanu przed datą zakończenia analizy.</p>		<p>one nigdy nie ulec progresji do przerzutów odległych, a przez to mogą nie przyczynić się do wystąpienia rozsiaanej choroby nowotworowej. W związku z powyższym, stosowane terapie u chorych na nmCRPC mogą mieć duży wpływ na MFS, a przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa mogą wykazać znaczące korzyści kliniczne w tej grupie chorych [FDA 2018, FDA 2018a, Smith 2018].</p>
Przeżycie całkowite	PROSPER (Hussain 2018, EMA AR 2019, Sternberg 2020)	<p>Ocena OS w ramach pierwszej śródkresowej analizy stanowiła <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Status przeżycia każdego chorego monitorowano w trakcie terapii oraz po jej przerwaniu z jakiegokolwiek powodu. Wszystkie przyczyny zgonu zostały odnotowane.</p> <p>Pierwsza śródkresowa analiza OS została przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS).</p> <p>Drugą analizę śródkresową przeprowadzono dla daty odcięcia 31 maja 2018 r. Zaplanowano łącznie 3 analizy śródkresowe oraz analizę końcową.</p> <p>Chorzy, o których nie było wiadomo, że zmarli w czasie analizy, zostali właściwie ocenzeni w dniu, w którym ostatnio stwierdzono, że żyją przed odcięciem danych analizy.</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				klinicznie w populacji chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka.
Progresja PSA	PROSPER (Hussain 2018, Sternberg 2020)	<p>Ocena TTP PSA (ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA) stanowiła <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>.</p> <p>TTP PSA zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji, potwierdzonej w kolejnym badaniu.</p> <p>W przypadku chorych, u których zaobserwowano spadek stężenia PSA w 17. tygodniu, datę wystąpienia progresji PSA zdefiniowano jako czas, w którym udokumentowano wzrost o <math>\geq 25\%</math> i bezwzględny wzrost o <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (2 ng/ml) powyżej nadiru (lub wartości początkowej, dla chorych, u których nie zaobserwowano spadku stężenia PSA do 17. tygodnia badania), który potwierdzono w drugim, kolejnym badaniu wykonanym co najmniej 3 tygodnie później. Dla chorych bez spadku PSA w 17. tygodniu, datę progresji PSA zdefiniowano jako datę udokumentowania <math>\geq 25\%</math> wzrostu i bezwzględnego wzrostu o <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (2 ng/ml) powyżej wartości wyjściowej, co zostało potwierdzone przez drugą kolejną wartość co najmniej 3 tygodnie później.</p> <p>Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 (ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego). Definiowaną ją jako wzrost o <math>\geq 25\%</math> i bezwzględny wzrost o <math>\geq 2 \text{ ng/ml}</math> powyżej najniższej wartości, co zostało następnie potwierdzone przez drugą kolejną wartość uzyskaną co najmniej 3 tygodnie później. Chorzy bez potwierdzonej progresji PSA w czasie analizy byli prawidłowo oceniani w dniu ostatniej oceny PSA przed odcięciem danych analizy.</p> <p>Ocena stężenia PSA była wykonywana w laboratorium centralnym zgodnie z zaplanowanym harmonogramem oznaczeń. Za wyjątkiem stężeń PSA oznaczonych w ramach</p>	<p>Im dłuższy TTP PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im rzadsze występowanie progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo braku progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>U chorych na nmCRPC zwykle odnotowuje się podwyższone stężenie PSA, będącego biochemicznym markerem progresji choroby. PSA może wskazywać na obecność przerzutów, których nie można jeszcze wykryć w konwencjonalnych badaniach obrazowych [EMA 2015, ICER 2018].</p> <p>Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018].</p> <p>Stężenie PSA jest parametrem łatwymierzalnym i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009].</p> <p>Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o <math>\geq 50\%</math> względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>badań skринingowych, wyniki nie były dostarczane do lokalnych ośrodków oraz chorym.</p> <p>Analiza TTP PSA została przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS).</p>		
Odpowiedź PSA	<p><i>PROSPER (Hussain 2018, Sternberg 2020)</i></p>	<p>Ocena odpowiedzi PSA stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Odpowiedź PSA obliczano jako spadek względem wartości początkowych stężenia PSA [ng/ml] do uzyskania maksymalnej odpowiedzi PSA na poziomie 50% i 90% (tj. odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie stężenia początkowego PSA o <math>\geq 50</math> lub 90%). Dodatkowo, odpowiedź PSA definiowano jako spadek do wartości niewykrywalnych (tj. poniżej granicy oznaczalności centralnie oznaczanych wyników PSA). Odpowiedź PSA musiała zostać potwierdzona w kolejnym pomiarze wykonanym co najmniej 3 tygodnie później.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego	<p><i>PROSPER (Hussain 2018, EMA AR 2019, Sternberg 2020)</i></p>	<p>Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego stanowił <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Czas pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w celu terapii raka prostaty.</p> <p>Nowe leczenie przeciwnowotworowe obejmowało m.in. stosowanie: octanu abirateronu, docetakselu, bikalutamidu i innych leków.</p> <p>Analiza czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego została przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS).</p> <p>Chorzy, którzy w momencie analizy nie rozpoczęli leczenia nową terapią przeciwnowotworową, zostali odpowiednio oceniani w dniu ostatniej oceny przed odcięciem danych analitycznych.</p>	<p>Im dłuższy czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość stosowania nowych terapii przeciwnowotworowych, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego,</p>	<p>W opinii analityków, konieczność zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego świadczy o progresji choroby i utracie skuteczności dotychczas stosowanych terapii.</p> <p>W związku z powyższym można uznać, iż czas lub częstość zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego koreluje z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi.</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			tym skuteczniejsze leczenie.	
Pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej	PROSPER (Hussain 2018, EMA AR 2019)	<p>Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Czas pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej.</p> <p>Chorzy, którzy w momencie analizy nie rozpoczęli leczenia raka prostaty cytotoksyczną chemioterapią, zostali odpowiednio ocenzeni w dniu ostatniej oceny przed odcięciem danych analitycznych.</p>	<p>Im dłuższy czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo niezastosowania chemioterapii cytotoksycznej, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>W opinii analityków, konieczność zastosowania chemioterapii cytotoksycznej świadczy o progresji choroby i utracie skuteczności dotychczas stosowanych terapii.</p> <p>W związku z powyższym można uznać, iż czas lub częstość zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.</p>
Jakość życia związana ze zdrowiem	PROSPER (Hussain 2018, Tombal 2019)	<p>Ocena jakości życia stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza FACT-P (ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego).</p> <p>Czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P, zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia 10-punktowego spadku względem wartości początkowej, w wyniku ogólnym kwestionariusza FACT-P.</p> <p>Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACT-P o co najmniej 1 wartość progową określoną jako MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) w porównaniu z wartościami z początku badania i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu.</p> <p>Dane dla chorych bez potwierdzonego pogorszenia,</p>	<p>Im dłuższy czas do degradacji wyniku FACT-P, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania degradacji wyniku FACT-P, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższy wynik FACT-P oraz EQ-VAS, tym lepsza jakość życia.</p> <p>Im niższy wynik w kwestionariuszu EORTC QLQPR25, tym lepsza jakość życia.</p>	<p>Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem jest klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Istotną klinicznie zmianę dla łącznego wyniku kwestionariusza FACT-P określono jako zmianę wyniku o 6-10 punktów. W badaniu, za istotną klinicznie zmianę, przyjęto natomiast górną wartość tego zakresu, tj. 10 punktów. W przypadku pozostałych domen MCID określono następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ samopoczucie fizyczne, samopoczucie społeczne, samopoczucie emocjonalne, samopoczucie związane z funkcjonowaniem, podskala dla raka prostaty – 2-3 punkty;</li> </ul>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>cenzurowano w dniu ostatniego wypełnienia kwestionariusza. Zgonu nie uwzględniono w definicji potwierdzonego pogorszenia, dlatego chorzy u których wystąpił zgon, bez potwierdzonego pogorszenia przed jego wystąpieniem, zostali cenzurowani podczas ostatniej zakończonej oceny. Chorych bez oceny na początku badania cenzurowano w dniu randomizacji.</p> <p>Kwestionariusz FACT-P (wersja 4.) jest wielowymiarowym, samodzielnie wypełnianym przez chorych instrumentem, zaprojektowanym specjalnie dla chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera 27 głównych pozycji, pozwalających na ocenę funkcjonowania chorych w obrębie 4 domen w czasie poprzedzających 7 dni: fizycznej, społeczno-rodzinnej, emocjonalnej i życia codziennym. Kwestionariusz zawiera dodatkowo 12 pozycji, umożliwiających ocenę dolegliwości związanych z chorobą. Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4 (skala Likerta). Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych domen oraz dla całego kwestionariusza łącznie w celu oceny ogólnej jakości życia. Wynik ogółem zawierał się w przedziale 0-156 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>Jakość życia oceniano także na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-PR25 (ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka) i EQ-5D-5L (ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia) [Tombal 2019].</p> <p>Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 został opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka prostaty. Kwestionariusz</p>		<p>⊕ podskala dla raka prostaty – ocena bólu – 1-2 punkty [Tombal 2019]<sup>31</sup>.</p> <p>Wykazano, że każdy wzrost łącznego wyniku w kwestionariuszu FACT-P o 10 punktów jest związany z 6% spadkiem ryzyka wystąpienia przerzutów [Attard 2018].</p> <p>MCID w kwestionariuszu EORTC QLQ-PR25 określono na 4 (objawy i funkcjonowanie jelit), 6 (objawy związane z leczeniem hormonalnym) i 9 (objawy i problemy związane z układem moczowym) punktów (progi te stanowią 0,5 SD), a w kwestionariuszu EQ-5D-5L (EQ-VAS) na 7 punktów [Tombal 2019].</p>

<sup>31</sup> górne wartości przedstawionych zakresów wykorzystano w celu określenia zmian na poziomie chorego, natomiast dolne wartości tych zakresów zastosowano w celu oceny zmian w obrębie grup i między grupami; w analizie pierwotnej w badaniu Tombal 2019 wykorzystano górne zakresy tych wartości



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zawiera pytania dot. oceny wpływu objawów ze strony układu moczowego (osiem pozycji), objawów jelitowych (cztery pozycje) i objawów związanych z leczeniem hormonalnym (sześć pozycji) w ciągu ostatniego tygodnia. Każda pozycja w podskali jest oceniana w zakresie od 1 do 4 (1 – brak; 4 – bardzo duży), gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ objawów na chorych.</p> <p>Skala EQ-VAS (ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L) stanowi wystandaryzowany kwestionariusz służący do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. Chorzy oceniają swój obecny stan zdrowia w skali pionowej od 0 (najgorszy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia).</p> <p>Dane dot. punktów końcowych raportowanych przez chorych (m.in. z kwestionariusza FACT-P, EORTC QLQ-PR25, czy EQ-5D-5L) zbierano na początku badania, w tygodniu 17., a następnie co 16 tygodni w trakcie leczenia. W przypadku chorych, którzy przegrali leczenie, dane nadal były gromadzone co 16 tygodni podczas długoterminowej obserwacji (dot. chorych, którzy uczestniczyli w tych wizytach). Dane zbierano na podstawie samodzielnie wypełnianych przez chorych formularzy w ośrodkach badawczych.</p>		
Przeżycie wolne od chemioterapii	PROSPER (EMA AR 2019)	<p>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą lub z jakiegokolwiek przyczyny stanowiły <u>drugorzędowe punkty końcowe w badaniu</u>.</p> <p>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą – czas od randomizacji do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na raka prostaty lub wystąpienia zgonu z powodu raka gruczołu krokowego, w ocenie badacza.</p> <p>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – czas od randomizacji do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na raka prostaty lub wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Chorzy, którzy nie rozpoczęli leczenia chemioterapią cytotoksyczną lub dla których nie odnotowano zgonu w</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia wolnego od chemioterapii, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej na raka prostaty lub wystąpienia zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>W opinii analityków, konieczność zastosowania chemioterapii cytotoksycznej świadczy o progresji choroby i utracie skuteczności dotychczas stosowanych terapii. Ponadto, w ramach tego punktu końcowego analizowano także czas do wystąpienia zgonu, tj. klinicznie istotnego punktu końcowego.</p> <p>W związku z powyższym można uznać, iż ocena przeżycia wolnego od chemioterapii koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>momencie analizy, byli odpowiednio ocenzeni w dniu ostatniej oceny przed datą zakończenia analizy.</p>		
<p>Progresja bólu</p>	<p>PROSPER (Hussain, 2018, Tombal 2019, EMA AR 2019)</p>	<p>Ocena progresji bólu stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>.</p> <p>Ból oceniano za pomocą skali BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu). Jest to zwalidowany, 9-elementowy kwestionariusz, powszechnie stosowany do oceny nasilenia bólu i jego wpływu na funkcjonowanie chorych. Pytania 3., 4., 5. i 6. oceniają najgorszy ból (punkt 3.), najmniejszy ból (punkt 4.) i średni ból (punkt 5.) w ciągu ostatnich 24 godzin i ból obecny (punkt 6.), w skali od 0 (brak bólu) do 10 (ból tak zły, jak można sobie wyobrazić). Indywidualne wyniki chorych wykorzystano do obliczenia złożonego wyniku oceniającego nasilenie bólu (tj. średni wynik z czterech powyższych elementów). Wynik dot. wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie ocenia stopień, w jakim ból zakłóca codzienne czynności, od 0 (brak zakłóceń) do 10 (całkowicie zakłóca), i jest średnią z siedmiu wyników: ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, praca, relacje z innymi ludźmi, sen i radość.</p> <p>Czas do progresji bólu definiowano jako czas od randomizacji do początku progresji bólu. Progresję bólu definiowano jako wzrost o <math>\geq 2</math> punkty względem wartości początkowych w odpowiedzi na 3. pytanie.</p> <p>Chorzy bez obserwowanej progresji bólu w czasie analizy zostali prawidłowo ocenzeni w dniu ostatniej oceny bólu.</p> <p>Czas do pierwszej potwierdzonej progresji bólu definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku BPI-SF o co najmniej 1 wartość progową określoną jako MCID w porównaniu z wartościami z początku badania i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu. Dane dla chorych bez potwierdzonego pogorszenia, cenzurowano w dniu ostatniego wypełnienia kwestionariusza. Zgonu nie uwzględniono w definicji potwierdzonego pogorszenia, dlatego chorzy u których wystąpił zgon, bez potwierdzonego pogorszenia przed jego wystąpieniem, zostali cenzurowani podczas ostatniej</p>	<p>Im dłuższy czas do progresji bólu, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania progresji bólu, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im niższy wynik w kwestionariuszu BPI-SF, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [Berthold 2008], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>MCID w skali BPI-SF wynosi 2 punkty dla pytania 3. oraz oceny stopnia nasilenia bólu oraz 1 punkt w odniesieniu do oceny wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie [Tombal 2019].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zakończonej oceny. Chorych bez oceny na początku badania cenzurowano w dniu randomizacji.</p> <p>Dane dot. punktów końcowych raportowanych przez chorych (m.in. z kwestionariusza BPI-SF) zbierano na początku badania, w tygodniu 17., a następnie co 16 tygodni w trakcie leczenia. W przypadku chorych, którzy przegrali leczenie, dane nadal były gromadzone co 16 tygodni podczas długoterminowej obserwacji (dot. chorych, którzy uczestniczyli w tych wizytach). Dane zbierano na podstawie samodzielnie wypełnianych przez chorych formularzy w ośrodkach badawczych.</p>		
<b>Bezpieczeństwo</b>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>⊕ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowane wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology</i></p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

		<p><i>Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych) działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		
	<p>PROSPER (Hussain 2018, EMA AR 2019)</p>	<p>Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę zdarzeń niepożądanych, wyników badań laboratoryjnych, badań fizykalnych i oznak życia.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w odniesieniu do zaistnienia zdarzeń podczas leczenia. Czas zaistnienia zdarzenia podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent period</i>) definiowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do około 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku lub daty rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, w zależności od tego, co</p>		

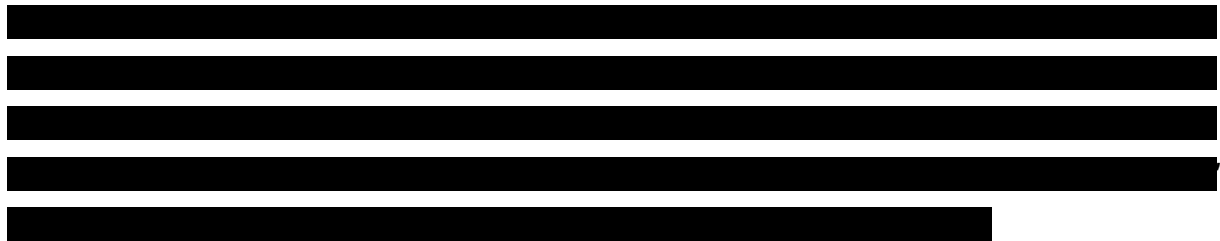
		<p>nastąpiło wcześniej. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) definiowano jako zdarzenia, które rozpoczęły się lub uległy pogorszeniu w odniesieniu do stopnia nasilenia w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent period</i>). W celu ujednoczenia, TEAE w analizie określano jako zdarzenia niepożądane.</p> <p>Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas okresu raportowania kodowano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów), wersja 14.1 lub wyższa) i zestawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu w obrębie każdej klasy układów i narządów. Podsumowania tabelaryczne obejmowały ogólną częstość występowania danych zdarzeń, częstość występowania według stopnia nasilenia (zgodnie z CTCAE wersja 4.), związku przyczynowego, nasilenia i skutku (np. prowadzące do przerwania stosowania badanego leku) i innych kategorii, jeśli uznano to za właściwe.</p> <p>Chorzy, u których odnotowano to samo zdarzenie niepożądane zgłaszane więcej niż jeden raz będą liczeni tylko raz na podstawie maksymalnego stopnia nasilenia lub najsilniejszego związku z badanym lekiem.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem oceniano jako zdarzenia możliwie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z badanym lekiem lub rekordy, w których związek ten nie został określony.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane określono jako zdarzenia, które prowadziły do zgonu, zagrażały życiu, prowadziły do hospitalizacji lub wydłużyły czas hospitalizacji, prowadziły do niezdolności do wykonywania czynności codziennych lub powodowały anomalie/wady wrodzone.</p> <p>W ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. <i>adverse events of special interest</i>), takie jak: zdarzenia związane ze zmęczeniem (zmęczenie, astenia, ospałość, złe samopoczucie), zaburzenia umysłowe,</p>		
--	--	---	--	--

		<p>halucynacje, złamania, wybrane zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym (głównie poważne zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym, MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>), nadciśnienie, zaburzenia wątroby i nerek (wg protokołu do publikacji <i>Hussain 2018</i>), a także, wg <i>EMA AR 2019</i> konwulsje (drgawki), PRES (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii), zmniejszenie liczby neutrofilii (neutropenia, obniżona liczba neutrofilii i białych krwinek), drugi nowotwór pierwotny z wyjątkiem raka skóry nie będącego czerniakiem, upadki, zaburzenia pamięci, omdlenia i stany przedomdleniowe, utratę przytomności, zawroty głowy (w tym związane z pozycją ciała).</p> <p>Toksyczność oceniana względem parametrów laboratoryjnych (hematologia, badania chemiczne surowicy) została oceniona za pomocą CTCAE, w wersji 4. Dostarczono odpowiednie tabele określające zmiany względem wartości początkowych, które należy uznać za toksyczne. Dla każdego parametru laboratoryjnego, dla którego nie określono odpowiednich zmian zgodnie z CTCAE, zmiany te określono w oparciu o zakresy normy. Dla każdego parametru laboratoryjnego, początkową wartość laboratoryjną określono jako ostatnią wartość laboratoryjną zebraną w dniu lub przed datą podania pierwszej dawki badanego leku.</p>		
--	--	---	--	--

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje


W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 13 publikacji EMA, w tym komunikaty PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) [*ChPL Xtandi™*, *EMA AR 2019*, *PRAC 2014*, *PRAC 2014a*, *PRAC 2014b*, *PRAC 2015*, *PRAC 2015a*, *PRAC 2016*, *PRAC 2017*, *PRAC 2017a*, *PRAC 2018*, *PRAC 2018a*, *PRAC 2018b*];
- ⊕ 2 publikacje FDA [*FDA Xtandi™ label 2019* i *FDA 2020*];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [*ADDRReports 2020*];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2020*].



Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) i dwa badanie trwające. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (  ) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);

- ⊗ w przypadku badania *PROSPER*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej (*Hussain 2018, Tombal 2019, Sternberg 2020*), a także z dokumentu *EMA AR 2019*, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w dokumencie opublikowanym przez EMA, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnych, komentując ewentualne różnice względem dokumentu *EMA AR 2019*;
- ⊗ uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji w przypadku dostępnych analiz śródkresowych oraz wyniki analiz końcowych;
- ⊗ przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku, czy wyniki przedstawione wyłącznie dla jednej grupy chorych);
- ⊗ w przypadku analizy bezpieczeństwa nie ekstrahowano danych przedstawionych jako pacjento-lata (wyjątek stanowi publikacja *Sternberg 2020*);
- ⊗ ze względu na udokumentowany profil bezpieczeństwa ENZ, także w innych niż wnioskowane wskazaniach, zdecydowano o nieuwzględnianiu wyników dot. bezpieczeństwa w podgrupach chorych, a jedynie dla wszystkich chorych ogółem;
- ⊗ nie uwzględniano wyników bezpieczeństwa dot. zmian w parametrach laboratoryjnych – nie są to kluczowe punkty końcowe w ocenie chorych z wnioskowanej populacji;
- ⊗ w związku z bardzo dużą różnicą w okresie obserwacji dla grupy badanej i kontrolnej w publikacji *Sternberg 2020* odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w przypadku oceny bezpieczeństwa.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *PROSPER* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia oraz opisem utraty chorych, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych oraz z wykluczeniem określono jako niskie. Również ryzyko błędu związane z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.



Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie PROSPER**

Domena	Badanie PROSPER	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Randomizację przeprowadzono centralnie z zastosowaniem systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej. Chorych przydzielono losowo do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 2:1. Stratyfikacja została przeprowadzona względem PSADT (<6 miesięcy vs ≥6 miesięcy) oraz wcześniejszego lub obecnego stosowania leków działających na kości na początku badania (tak vs nie).	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu względem przydzielonego leczenia podlegali chorzy, personel badawczy (w tym badacze) i osoby zatrudnione przez sponsora badania. ENZ przypominało wyglądem PLC, podawane były w takim samym czasie i w taki sam sposób.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zaślepieni byli chorzy, personel badawczy (w tym badacze) i osoby zatrudnione przez sponsora badania. W sposób zaślepiony dokonywano m.in. weryfikacji oceny radiologicznej (niezależna, centralna ocena wykonana przez firmę Parexel International).	Niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Wyniki dla zdefiniowanych w protokole punktów końcowych analizowano w publikacji Hussain 2018, Tombal 2019, Sternberg 2020 lub EMA AR 2019.	Niskie ryzyko błędu.
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>32</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

---

<sup>32</sup> interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Przykładowo, w publikacji *Tombal 2019* wyniki zaprezentowano w postaci LSM (ang. *least squares mean* – średnia najmniejszych kwadratów) i 95% CI oraz wykorzystano różnice między grupami wskazane przez autorów badania podane jako LSMD (ang. *least squares mean difference* – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów) razem z 95% CI i p-wartościami, które umożliwiły wnioskowanie na temat istotności statystycznej różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR <sup>33</sup>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>33</sup> ang. *relative risk* – ryzyko względne

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

---

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

---

### 3.10. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego

Analizę skuteczności ENZ+ADT względem PLC+ADT przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018*, *Tombal 2019*, dokument *EMA AR 2019*, publikacja *Sternberg 2020*). Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ progresja PSA;
- ⊕ odpowiedź PSA;
- ⊕ pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊕ pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej;
- ⊕ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊕ przeżycie wolne od chemioterapii;
- ⊕ progresja bólu.

Badanie trwało od 26.11.2013 r. do 28.06.2017 r. (ok. 43 mies.). Zgodnie z protokołem badania, analiza dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (TTP PSA, czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz pierwsza śródkresowa analiza OS) miała zostać przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS). Informacje dotyczące szczegółowych danych na temat okresu obserwacji poszczególnych punktów końcowych przedstawiono na podstawie publikacji *Hussain 2018*, *Tombal 2019*<sup>34</sup>, *Sternberg 2020* lub dokumentu *EMA AR 2019*. W przypadku braku dokładnych informacji na temat okresu obserwacji dla pozostałych punktów końcowych, wskazywano jedynie datę odcięcia dla analizy danych. Ponadto w dokumencie *EMA AR 2019* podano wyniki dla drugiej śródkresowej analizy OS – data odcięcia: 31.05.2018 r., w ramach której podano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, a także

<sup>34</sup> w publikacji *Tombal 2019* przedstawiono informacje, iż mediana okresu obserwacji wynosiła 18,5 (IQR ( ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy): 10,7; 2,2) mies. w grupie badanej i 15,1 (IQR: 7,4; 25,9) mies. w grupie kontrolnej, a dane przedstawiono jako zmiany w czasie 97 tyg. badania względem wartości początkowych; dla ujednolicenia z informacjami z pozostałych publikacji, za okres obserwacji przyjęto: ENZ+ADT: 18,5 mies.; PLC+ADT: 15,1 mies., datę odcięcia: 28.06.2017 r.



zastosowania pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej oraz chemioterapii cytotoksycznej. W publikacji *Sternberg 2020* przedstawiono natomiast wyniki analizy końcowej dla OS – okres obserwacji chorych wynosił 48 miesięcy dla danych odciętych 15 października 2019 roku. Na podstawie publikacji *Sternberg 2020* możliwe było również przeprowadzenie analizy w podgrupach uwzględniających różne czynniki, w tym czynniki rokownicze m.in. wiek, stan sprawności wg klasyfikacji ECOG, stężenie PSA, stopień złośliwości nowotworu wg skali Gleasona, stężenie hemoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **3.10.1. Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej**

#### **3.10.1.1. Czas przeżycia wolnego od przerzutów lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej**

Czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Definiowano go jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej określonej centralnie w dowolnym okresie badania lub jako czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w okresie od randomizacji do 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych bez oznak progresji radiograficznej, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Mediana MFS wyniosła 36,6 (95% CI: 33,1; n/o<sup>35</sup>) miesięcy w grupie badanej oraz 14,7 (95% CI: 14,2; 15,0) miesięcy w grupie PLC+ADT. W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie (o 71%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,292 (95% CI: 0,241; 0,352); p<0,001). Według autorów publikacji *Hussain 2018* i danych z dokumentu *EMA AR 2019*, uzasadnionym jest założenie, że opóźnienie wystąpienia przerzutów o 21,9 miesiąca (obserwowana różnica w medianie MFS pomiędzy grupą ENZ+ADT i PLC+ADT) wiąże się z opóźnieniem pojawienia się objawów i spadku jakości życia oraz wydłużeniem czasu koniecznego do wdrożenia kolejnego leczenia w przypadku pojawienia się przerzutów, a więc wynik ten można uznać za

---

<sup>35</sup> nie osiągnięto



---

istotny klinicznie. Wyniki wcześniej zaplanowanej analizy wrażliwości były spójne z wynikami z analizy pierwotnej (HR=0,296 (95% CI: 0,246; 0,357)).

Również analiza *ad-hoc*, wykonana w celu wykazania wpływu rodzaju przerzutów na MFS wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do oceny MFS zależnego od przerzutów do kości oraz do tkanek miękkich.

Spójne wyniki dot. MFS, tj. wskazujące na istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT względem PLC+ADT, uzyskano także w przypadku wszystkich analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na PSADT, region geograficzny, wiek, stan sprawności w skali ECOG na początku badania, wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, wartość PSA / LDH (ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa) / hemoglobiny na początku badania, czy stosowanie leków działających na kości na początku badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 6.**  
**Czas przeżycia wolnego od przerzutów na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS^	
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
<b>MFS [mies.] – analiza pierwotna**</b>									
<b>PROSPER (Hussain 2018)</b>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogółem	36,6 (33,1; n/o)	933	14,7 (14,2; 15,0)	468	0,292 (0,241; 0,352)	TAK p<0,001	
		PSADT	<6 mies.	b/d <sup>36</sup> (b/d)	715	b/d (b/d)	361	0,28 (0,23; 0,35)	TAK
			≥6 mies.	b/d (b/d)	217	b/d (b/d)	107	0,35 (0,22; 0,56)	TAK
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	141 <sup>#</sup>	b/d (b/d)	63 <sup>#</sup>	0,38 (0,24; 0,62)	TAK
			Unia Europejska	b/d (b/d)	458 <sup>#</sup>	b/d (b/d)	232 <sup>#</sup>	0,25 (0,19; 0,34)	TAK
			Reszta świata	b/d (b/d)	334 <sup>#</sup>	b/d (b/d)	173 <sup>#</sup>	0,33 (0,24; 0,45)	TAK
		Wiek na początku badania	≤mediany (74 lata)	b/d (b/d)	489 <sup>#</sup>	b/d (b/d)	267 <sup>#</sup>	0,27 (0,21; 0,35)	TAK
			>mediany (74 lata)	b/d (b/d)	444 <sup>#</sup>	b/d (b/d)	201 <sup>#</sup>	0,35 (0,26; 0,46)	TAK
		Stan sprawności w skali ECOG na początku badania	0	b/d (b/d)	747	b/d (b/d)	382	0,27 (0,22; 0,34)	TAK
			1	b/d (b/d)	185	b/d (b/d)	85	0,43 (0,28; 0,66)	TAK
		Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy	≤7	b/d (b/d)	512 <sup>^^</sup>	b/d (b/d)	242 <sup>^^</sup>	0,28 (0,22; 0,37)	TAK
			≥8	b/d (b/d)	381 <sup>^^</sup>	b/d (b/d)	207 <sup>^^</sup>	0,32 (0,24; 0,42)	TAK
		Wartość PSA na początku badania	≤mediany (10,73 ng/ml)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,30 (0,23; 0,40)	TAK
			>mediany (10,73 ng/ml)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,28 (0,22; 0,36)	TAK
			≤mediany (178 j.m./l)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,30 (0,23; 0,39)	TAK

<sup>36</sup> brak danych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS <sup>^</sup>
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		Wartość LDH na początku badania	>mediany (178 j.m./l)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,29 (0,22; 0,38)	TAK
		Wartość hemoglobiny na początku badania	≤mediany (134 g/l)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,34 (0,26; 0,45)	TAK
			>mediany (134 g/l)	b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,25 (0,19; 0,33)	TAK
		Stosowanie leków działających na kości na początku badania	Tak	b/d (b/d)	20 <sup>^^</sup>	b/d (b/d)	6 <sup>^^</sup>	0,42 (0,23; 0,79)	TAK
Nie	b/d (b/d)		913 <sup>^^</sup>	b/d (b/d)	462 <sup>^^</sup>	0,29 (0,24; 0,35)	TAK		
<b>MFS [mies.] – analiza wrażliwości<sup>***</sup></b>									
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogółem		36,0 (b/d)	933	14,7 (b/d)	468	0,296 (0,246; 0,357)	TAK
<b>MFS [mies.] – analiza ad-hoc<sup>^^^</sup></b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	MFS zależne od przerzutów do kości		b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,35 (0,27; 0,46)	TAK p<0,0001
		MFS zależne od przerzutów do tkanek miękkich		b/d (b/d)	b/d	b/d (b/d)	b/d	0,31 (0,25; 0,38)	TAK p<0,0001

\*HR dot. wystąpienia przerzutów lub zgonu

\*\*analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej w czasie 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych

\*\*\*analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej niezależnie od czasu, w jakim wystąpiły

<sup>^</sup>istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości lub 95% CI podanych przez autorów badania

<sup>^^</sup>dane na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

<sup>^^^</sup>w dokumencie *EMA AR 2019* przedstawiono również analizę *ad-hoc*, w celu wykazania wpływu rodzaju przerzutów na MFS

<sup>#</sup>dane na podstawie dokumentu *Tombal 2019*

### **3.10.1.2. Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej**

Do momentu daty odcięcia w badaniu (28.06.2017 r.) u 219 (23,5%) chorych z grupy ENZ+ADT oraz u 228 (48,7%) chorych z grupy PLC+ADT odnotowano zdarzenia oceniane w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę grupy badanej. Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (NNT=4). Analiza wrażliwości wykazała spójne wyniki.

Progresja radiograficzna występowała istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy badanej (20,0% chorych) niż z grupy kontrolnej (47,9% chorych). Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (NNT=4). Z kolei, zgon bez oznak progresji radiograficznej odnotowano znamienne statystycznie częściej u chorych z grupy ENZ+ADT (3,4% chorych) niż z grupy PLC+ADT (0,9% chorych). Wartość NNH była dość wysoka i wynosiła 33, co oznacza, że aby wystąpił 1 dodatkowy zgon terapię ENZ+ADT należy zastosować u 33 chorych w danym okresie obserwacji.

Wśród chorych, u których odnotowano progresję radiograficzną, zarówno w grupie ENZ+ADT, jak i PLC+ADT, najczęściej obserwowano nowe przerzuty do tkanek miękkich – odpowiednio u 11,7% i 28,2% chorych – różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano także nowe przerzuty do kości, przerzuty do węzłów chłonnych, jednoczesne nowe przerzuty do kości oraz do tkanek miękkich ogółem oraz do węzłów chłonnych.

Biorąc pod uwagę przyczyny wystąpienia zgonów bez oznak progresji radiograficznej, istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku zgonów z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wystąpiły one u 1,2% chorych z grupy ENZ+ADT i 0,2% chorych z grupy PLC+ADT. Zdarzenia te były najczęstszą przyczyną zgonów w grupie ENZ+ADT. W grupie PLC+ADT nie odnotowano trendu dot. najczęstszych przyczyn zgonów.

Wśród zgonów bez oznak progresji radiograficznej odnotowanych w grupie ENZ+ADT, 2 zgony zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Przyczyną jednego ze zgonów było ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, a drugiego – krwotok.

---

Według autorów badania, mediana wieku chorych, u których odnotowano zgon bez oznak progresji radiograficznej wynosiła 80 lat w grupie ENZ+ADT i 81 lat w grupie PLC+ADT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 7.

Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania *PROSPER*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS			
			n (%)	N	n (%)	N							
<b>Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej – analiza pierwotna*</b>													
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej ogółem <sup>&amp;</sup>		219 (23,5)	933	228 (48,7)	468	0,32 (0,25; 0,41)	-0,25 (-0,31; -0,20)	NNT=4 (4; 5)	TAK		
		Progresja radiograficzna <sup>###</sup>	Ogółem		187 (20,0)	933	224 (47,9)	468	0,27 (0,21; 0,35)	-0,28 (-0,33; -0,23)	NNT=4 (4; 5)	TAK	
			Nowe przerzuty do kości		71 (7,6)	933	79 (16,9)	468	0,41 (0,29; 0,57)	-0,09 (-0,13; -0,05)	NNT=12 (8; 20)	TAK	
			Nowe przerzuty do tkanek miękkich	Ogółem		109 (11,7)	933	132 (28,2)	468	0,34 (0,25; 0,45)	-0,17 (-0,21; -0,12)	NNT=6 (5; 9)	TAK
				Przerzuty do węzłów chłonnych		79 (8,5)	933	116 (24,8)	468	0,28 (0,21; 0,38)	-0,16 (-0,21; -0,12)	NNT=7 (5; 9)	TAK
				Przerzuty do narządów		34 (3,6)	933	27 (5,8)	468	0,62 (0,37; 1,04)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE
			Jednoczesne nowe przerzuty do kości oraz do tkanek miękkich	Ogółem		7 (0,8)	933	13 (2,8)	468	0,26 (0,10; 0,67)	-0,02 (-0,04; -0,004)	NNT=50 (25; 250)	TAK
				Przerzuty do węzłów chłonnych		7 (0,8)	933	12 (2,6)	468	0,29 (0,11; 0,73)	-0,02 (-0,03; -0,003)	NNT=50 (34; 334)	TAK
				Przerzuty do narządów		3 (0,3)	933	1 (0,2)	468	1,51 (0,16; 14,52)	0,001 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
			Zgon	Ogółem		32 (3,4)	933	4 (0,9)	468	4,12 (1,45; 11,72)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zdarzenie sercowo-naczyniowe***	11 (1,2)	933	1 (0,2)	468	5,57 (0,72; 43,29)	0,01 (0,002; 0,02)	NNH=100 (50; 500)	TAK
		Zapalenie płuc^	4 (0,4)	933	0 (0,0)	468	4,50 (0,56; 36,05)	0,004 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
		Udar^	3 (0,3)	933	0 (0,0)	468	4,50 (0,41; 49,63)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego^^	3 (0,3)	933	1 (0,2)	468	1,51 (0,16; 14,52)	0,001 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Krwotok#	2 (0,2)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		Nieznana przyczyna##	2 (0,2)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		Zakrzepica żył krezkowych	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Zapalenie opłucnej	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg oddechowych	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Wstrząs septyczny	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Nowotwór mózgu	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Nagły zgon	1 (0,1)	933	0 (0,0)	468	4,49 (0,07; 286,32)	0,001 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0)	933	1 (0,2)	468	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
Rak trzustki	0 (0,0)	933	1 (0,2)	468	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE		
Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej – analiza wrażliwości**										
PROSPER (Hussain 2018)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej ogółem	230 (24,7)	933	234 (50,0)	468	0,33 (0,26; 0,41)	-0,25 (-0,31; -0,20)	NNT=4 (4; 5)	TAK



\*analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej w czasie 112 dni od zaprzestania stosowania badanych schematów terapeutycznych

\*\*analiza uwzględniająca wszystkie zgony bez oznak progresji radiograficznej niezależnie od czasu, w jakim wystąpiły

\*\*\*w tym ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, nagły zgon sercowy, zatrzymanie akcji serca i płuc, arytmia komorowa, niewydolność lewej komory i choroba wieńcowa. U 6 chorych stwierdzono wcześniej chorobę sercowo-naczyniową

^w tym zapalenie płuc i zachyłkowe zapalenie płuc. U 1 chorego odnotowano dowody wskazujące na progresję choroby, które nie zostały potwierdzone przez niezależny, zaślepiony, centralny komitet oceniający

^^w tym udar mózgowo-naczyniowy i udar niedokrwienny

^^^u 1 (0,1%) chorego z grupy ENZ+ADT zgon został uznany za związany z badanym lekiem

#w tym krwotok i krwotok z wrzodu. Krwotok z wrzodu został uznany przez badacza za związany z badanym lekiem

##1 chory nigdy nie otrzymał dawki leku z powodu niemożności jego połknięcia

###autorzy publikacji *Hussain 2018* przedstawili wyniki w przeliczeniu na liczbę chorych w danej grupie, u których wystąpiły przerzuty lub zgon (219 w grupie ENZ+ADT vs 228 w grupie PLC+ADT), w niniejszej analizie, w celu zachowania spójności, przedstawiono wyniki dla populacji ITT (zgodnie z protokołem badania – wyniki dla analizy skuteczności przedstawiano dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej)

&dane cenzurowane dla 714 (76,5%) chorych z grupy badanej i 240 (51,3%) chorych z grupy kontrolnej; przyczyną cenzurowania były: wcześniejsza obecność choroby przerzutowej stwierdzona po randomizacji (23 (2,5%) vs 14 (3,0%) – chorzy cenzurowani w momencie randomizacji); dla pozostałych chorych dane cenzurowano dla daty analizy MFS: brak wyników po rozpoczęciu badania (37 (4,0%) vs 22 (4,7%)), brak wyników z 2 kolejnych skanów przed wystąpieniem progresji choroby (4 (0,4%) vs 2 (0,4%)), rozpoczęcie nowej terapii (chemioterapii cytotoksycznej, octanu abirateronu, leków działających na kości (z/bez chemioterapią/octanem abirateronu), radioterapii) przed wystąpieniem progresji choroby (35 (3,8%) vs 30 (6,4%)), wystąpienie zdarzeń kostnych (14 (1,5%) vs 3 (0,6%)), wystąpienie zdarzeń kostnych oraz rozpoczęcie radioterapii (2 (0,2%) vs 2 (0,4%)), brak przerzutów w momencie analizy danych (599 (64,2%) vs 167 (35,7%)). Dla chorych, u których nie odnotowano zdarzenia analizowanego w ramach MFS w czasie oceny danych, dane cenzurowano do daty ostatniej oceny punktu końcowego, natomiast u chorych zrandomizowanych, ale u których później stwierdzono przerzuty, obecne także przed randomizacją cenzurowano do daty randomizacji [*EMA AR 2019*]

### 3.10.1.3. Prawdopodobieństwo MFS

Wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego MFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 8.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przerzutów lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo MFS [%]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,86 (0,83; 0,88)	933	0,56 (0,51; 0,61)	468	0,30 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,70 (0,66; 0,74)	933	0,34 (0,28; 0,39)	468	0,36 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,52 (0,45; 0,59)	933	0,19 (0,11; 0,28)	468	0,33 (b/d)

\*obliczenia własne

### 3.10.2. Przeżycie całkowite

#### 3.10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego podany w publikacji *Hussain 2018* oceniano w badaniu w ramach pierwszej zaplanowanej analizy śródkresowej. W żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a analiza nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między grupami (HR=0,80 (95% CI: 0,58; 1,09); p=0,15).

W dokumencie *EMA AR 2019* podano również wyniki dla drugiej zaplanowanej analizy śródkresowej, w tym wypadku również nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami, jednak zaobserwowano pozytywny trend w odniesieniu do OS, który zdaje się wykluczać szkodliwy efekt ENZ na przeżycie całkowite chorych.

W publikacji *Sternberg 2020* przedstawiono wyniki analizy końcowej dla OS. Dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje że zastosowanie ENZ jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% w

---

porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki analiz w podgrupach wskazują na istotnie mniejsze ryzyko zgonu w grupie badanej niż w kontrolnej m.in. w przypadku chorych z krajów Unii Europejskiej, chorych w wieku  $\leq$  mediany w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których PSADT w chwili rozpoczęcia badania wynosił  $<6$  mies. czy chorych u których całkowity wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania wynosił  $\leq 7$ . Jak wskazują autorzy badania efekt terapeutyczny enzalutamidu oceniany w analizie w podgrupach jest ogólnie spójny, za wyjątkiem podgrupy chorych stosujących leki oddziałujące na kości w chwili rozpoczęcia badania, co może wynikać z małej liczebności podgrup.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 9.**  
**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS**	
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
<b>OS [mies.] – pierwsza analiza śródkresowa</b>									
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r.^	Ogółem	n/o (n/o; n/o)	933	n/o (n/o; n/o)	468	0,80 (0,58; 1,09)***	NIE p=0,15	
<b>OS [mies.] – druga analiza śródkresowa</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	b/d (b/d)	933	b/d (b/d)	468	0,832 (0,654; 1,059)	NIE p=0,13	
<b>OS [mies.] – analiza końcowa</b>									
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Ogółem	67,0 (64,0; n/o)	933	56,3 (54,4; 63,0)	468	0,73 (0,61; 0,89)^	TAK p=0,001	
		Region geograficzny	Ameryka Północna	b/d (b/d)	141	b/d (b/d)	63	0,76 (0,46; 1,25)	NIE
			Unia Europejska	b/d (b/d)	458	b/d (b/d)	232	0,55 (0,42; 0,73)	TAK
			Reszta świata	b/d (b/d)	334	b/d (b/d)	173	1,00 (0,73; 1,36)	NIE
		Wiek w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana	b/d (b/d)	489	b/d (b/d)	267	0,64 (0,49; 0,84)	TAK
			>Mediana	b/d (b/d)	444	b/d (b/d)	201	0,81 (0,62; 1,05)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS**
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		ECOG w chwili rozpoczęcia badania	0	b/d (b/d)	747	b/d (b/d)	382	0,71 (0,57; 0,88)	TAK
			1	b/d (b/d)	185	b/d (b/d)	85	0,76 (0,52; 1,09)	NIE
		PSADT w chwili rozpoczęcia badania	<6 mies.	b/d (b/d)	719	b/d (b/d)	361	0,69 (0,56; 0,86)	TAK
			≥6 mies.	b/d (b/d)	214	b/d (b/d)	107	0,90 (0,59; 1,36)	NIE
		PSA w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana	b/d (b/d)	456	b/d (b/d)	243	0,72 (0,54; 0,97)	TAK
			>Mediana	b/d (b/d)	475	b/d (b/d)	224	0,72 (0,57; 0,92)	TAK
		Stosowanie leków oddziałujących na kości w chwili rozpoczęcia badania	Tak	b/d (b/d)	96	b/d (b/d)	49	1,17 (0,64; 2,13)	NIE
			Nie	b/d (b/d)	837	b/d (b/d)	419	0,69 (0,57; 0,84)	TAK
		Całkowity wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania	≤7	b/d (b/d)	512	b/d (b/d)	242	0,71 (0,55; 0,93)	TAK
			≥8	b/d (b/d)	381	b/d (b/d)	207	0,76 (0,58; 1,00)	NIE
		LDH w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana	b/d (b/d)	458	b/d (b/d)	228	0,70 (0,54; 0,91)	TAK
			>Mediana	b/d (b/d)	450	b/d (b/d)	233	0,75 (0,57; 0,99)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		ENZ+ADT		PLC+ADT		HR* (95% CI)	IS**
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		Hemoglobina w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana	b/d (b/d)	474	b/d (b/d)	238	0,82 (0,63; 1,06)	NIE
			>Mediana	b/d (b/d)	457	b/d (b/d)	229	0,64 (0,49; 0,84)	TAK

\*HR dot. wystąpienia zgonu

\*\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

\*\*\*według danych przedstawionych w suplemencie do publikacji *Hussain 2018*, wynik wynosił 0,80 (95% CI: 0,06; 1,09), który można uznać za błędny biorąc pod uwagę spójność wyników przedstawionych w publikacji nadrzędnej i w dokumencie *EMA AR 2019*

^okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

^^według danych wskazanych w publikacji, przekroczono próg istotności statystycznej dlatego analizę uznano za końcową

### 3.10.2.2. Częstość występowania zgonów

W czasie pierwszej zaplanowanej analizy śródkresowej w badaniu *PROSPER*, zgony odnotowano u 11,0% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 13,2% chorych z grupy PLC+ADT. W czasie drugiej analizy śródkresowej odsetki te wynosiły odpowiednio 19,7% oraz 22,2%. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Biorąc pod uwagę przyczynę zgonu stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej w częstości występowania zgonu związanego z progresją choroby. W czasie pierwszej analizy śródkresowej odsetki wynosiły 5,5% vs 9,6%, a w czasie drugiej analizy śródkresowej – 11,1% w grupie ENZ+PLC oraz 16,7% w grupie kontrolnej. Z kolei, w czasie drugiej analizy śródkresowej, w grupie kontrolnej znamienne statystycznie rzadziej niż u chorych leczonych ENZ+ADT obserwowano zgon z innej przyczyny. Odsetki wynosiły odpowiednio 4,5% i 7,3%.

Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* w czasie 48 miesięcy obserwacji zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W przypadku analizy w podgrupach w odniesieniu do częstości występowania zgonów różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej odnotowano m.in. w przypadku chorych z krajów Unii Europejskiej, chorych w wieku  $\leq$  mediany w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których PSADT w chwili rozpoczęcia badania wynosił  $<6$  mies. czy chorych u których całkowity wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania wynosił  $\leq 7$ . Zgon związany z rakiem gruczołu krokowego również odnotowano w badaniu istotnie rzadziej w grupie badanej (19%) niż w grupie kontrolnej (29%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgony – pierwsza analiza śródkresowa</b>											
<i>PROSPER (Hussain 2018)*</i>			Zgony ogółem	103 (11,0)	933	62 (13,2)	468	0,81 (0,58; 1,14)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r.**	Ogółem	Zgon związany z progresją choroby	51 (5,5)	933	45 (9,6)	468	0,54 (0,36; 0,82)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	TAK
			Zgon z innej przyczyny	49 (5,3)	933	16 (3,4)	468	1,57 (0,88; 2,78)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
			Zgon z nieznannej przyczyny	3 (0,3)	933	1 (0,2)	468	1,51 (0,16; 14,52)	0,001 (-0,005; 0,007)	n/d	NIE
<b>Zgony – druga analiza śródkresowa</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	Zgony ogółem	184 (19,7)	933	104 (22,2)	468	0,86 (0,66; 1,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
			Zgon związany z progresją choroby	104 (11,1)	933	78 (16,7)	468	0,63 (0,46; 0,86)	-0,06 (-0,09; -0,02)	NNT=17 (12; 50)	TAK
			Zgon z innej przyczyny	68 (7,3)	933	21 (4,5)	468	1,67 (1,01; 2,77)	0,03 (0,003; 0,05)	NNH=33 (20; 333)	TAK
			Zgon z nieznannej przyczyny	12 (1,3)	933	5 (1,1)	468	1,21 (0,42; 3,45)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zgony – analiza końcowa</b>												
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Ogółem		Zgony ogółem	288 (30,9)	933	178 (38,0)	468	0,73 (0,58; 0,92)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)	TAK
		Region geograficzny	Ameryka Północna		43 (30,5)	141	24 (38,1)	63	0,71 (0,38; 1,33)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
			Unia Europejska		119 (26,0)	458	95 (40,9)	232	0,51 (0,36; 0,71)	-0,15 (-0,22; -0,07)	NNT=7 (5; 15)	TAK
			Reszta świata		126 (37,7)	334	59 (34,1)	173	1,17 (0,80; 1,72)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Wiek w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana		126 (25,8)	489	97 (36,3)	267	0,61 (0,44; 0,84)	-0,11 (-0,18; -0,04)	NNT=10 (6; 25)	TAK
			>Mediana		162 (36,5)	444	81 (40,3)	201	0,85 (0,60; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		ECOG w chwili rozpoczęcia badania	0		203 (27,2)	747	134 (35,1)	382	0,69 (0,53; 0,90)	-0,08 (-0,14; -0,02)	NNT=13 (8; 50)	TAK
			1		85 (45,9)	185	44 (51,8)	85	0,79 (0,47; 1,32)	-0,06 (-0,19; 0,07)	n/d	NIE
		PSADT w chwili rozpoczęcia badania	<6 mies.		222 (30,9)	719	145 (40,2)	361	0,67 (0,51; 0,87)	-0,09 (-0,15; -0,03)	NNT=12 (7; 34)	TAK
			≥6 mies.		66 (30,8)	214	33 (30,8)	107	1,00 (0,61; 1,65)	0,00 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
		PSA w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana		110 (24,1)	456	73 (30,0)	243	0,74 (0,52; 1,05)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
			>Mediana		177 (37,3)	475	105 (46,9)	224	0,67 (0,49; 0,93)	-0,10 (-0,17; -0,02)	NNT=10 (6; 50)	TAK
		Stosowanie leków	Tak		37 (38,5)	96	15 (30,6)	49	1,42 (0,68; 2,96)	0,08 (-0,08; 0,24)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		oddziałujących na kości w chwili rozpoczęcia badania	Nie		251 (30,0)	837	163 (38,9)	419	0,67 (0,53; 0,86)	-0,09 (-0,15; -0,03)	NNT=12 (7; 34)	TAK
		Całkowity wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania	≤7		149 (29,1)	512	89 (36,8)	242	0,71 (0,51; 0,98)	-0,08 (-0,15; -0,004)	NNT=13 (7; 250)	TAK
			≥8		128 (33,6)	381	85 (41,1)	207	0,73 (0,51; 1,03)	-0,07 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
		LDH w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana		144 (31,4)	458	92 (40,4)	228	0,68 (0,49; 0,94)	-0,09 (-0,17; -0,01)	NNT=12 (6; 100)	TAK
			>Mediana		135 (30,0)	450	85 (36,5)	233	0,75 (0,53; 1,04)	-0,06 (-0,14; 0,01)	n/d	NIE
		Hemoglobina w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana		164 (34,6)	474	89 (37,4)	238	0,89 (0,64; 1,22)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
			>Mediana		123 (26,9)	457	89 (38,9)	229	0,58 (0,41; 0,81)	-0,12 (-0,19; -0,04)	NNT=9 (6; 25)	TAK
		Ogółem	Zgon związany z rakiem gruczołu krokowego		178 (19,1)	933	136 (29,1)	468	0,58 (0,44; 0,74)	-0,10 (-0,15; -0,05)	NNT=10 (7; 20)	TAK
			Zgon niezwiązany z rakiem gruczołu krokowego		110 (11,8)		42 (9,0)		1,36 (0,93; 1,97)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE

\*dane cenzurowane dla 830 (89,0%) chorych z grupy badanej i 406 (86,8%) chorych z grupy kontrolnej; przyczyną cenzurowania były: brak zgonu w momencie analizy (808 (86,6%) vs 387 (82,7%)), wycofanie zgody na udział w badaniu (19 (2,0%) vs 17 (3,6%)), utrata z okresu obserwacji (2 (0,2%) vs 0 (0,0%)) oraz inna przyczyna (1 (0,1%) vs 2 (0,4%)); dla chorych o nieznanym statusie zgonu do czasu odcięcia danych, dane cenzurowano do ostatniej daty, kiedy wiadomo było, że u chorego nie wystąpił zgon lub do daty odcięcia danych dla OS, w zależności co wystąpiło jako pierwsze [EMA AR 2019]

---

\*\*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

---

### 3.10.2.3. Prawdopodobieństwo OS

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2019* wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo OS [%]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 23,8; PLC: 23,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,98 (0,96; 0,98)	933	0,97 (0,95; 0,98)	468	0,01 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,91 (0,88; 0,93)	933	0,87 (0,82; 0,90)	468	0,04 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo**	0,77 (0,71; 0,81)	933	0,71 (0,62; 0,78)	468	0,06 (b/d)

\*obliczenia własne

\*\*w publikacji *Sternberg 2020* wskazano, że odsetek chorych żyjących po 3 latach wynosił 80% (95% CI: 77; 83) w grupie ENZ i 73% (69; 77) w grupie PLC

### 3.10.3. Progresa PSA

#### 3.10.3.1. Czas do progresji PSA

Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA (TTP PSA) wyniosła 37,2 miesiąca (95% CI: 33,1; n/o) w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca (95% CI: 3,8; 4,0) w grupie kontrolnej. W grupie ENZ+ADT wykazano istotną statystycznie redukcję (o 93%) ryzyka progresji PSA w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,07 (95% CI: 0,05; 0,08); p<0,001).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 12.**  
**Czas do progresji PSA na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>TTP PSA [mies.]</b>							

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,4; PLC: 11,1** Data odcięcia: 28.06.2017 r.	37,2 (33,1; n/o)	933	3,9 (3,8; 4,0)	468	0,07 (0,05; 0,08)	TAK p<0,001

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

\*\*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

### 3.10.3.2. Częstość występowania progresji PSA

W badaniu *PROSPER* istotnie statystycznie częściej w grupie PLC+ADT (69,2%) niż w grupie ENZ+ADT (22,3%) obserwowano progresję PSA. Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (NNT=3).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**

#### Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania *PROSPER*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Częstość występowania progresji PSA</b>									
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,4; PLC: 11,1* Data odcięcia: 28.06.2017 r.**	208 (22,3)	933	324 (69,2)	468	0,13 (0,10; 0,16)	-0,47 (-0,52; -0,42)	3 (2; 3)	TAK

\*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

\*\*dane cenzurowane dla 725 (77,7%) chorych z grupy badanej i 144 (30,8%) chorych z grupy kontrolnej (dane cenzurowano dla daty ostatniej oceny, podczas której nie stwierdzono progresji PSA w przypadku chorych, którzy nie mieli potwierdzonej progresji PSA w czasie analizy tego punktu końcowego) [*EMA AR 2019*]

### 3.10.3.3. Prawdopodobieństwo braku progresji PSA

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2019* wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego braku progresji PSA było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Prawdopodobieństwo braku progresji PSA na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo braku progresji PSA [%]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,4; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,86 (0,83; 0,88)	933	0,12 (0,09; 0,16)	468	0,74 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,67 (0,63; 0,71)	933	0,06 (0,03; 0,10)	468	0,61 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,50 (0,42; 0,58)	933	0	468	0,50 (b/d)

\*obliczenia własne

### 3.10.4. Odpowiedź PSA

Odpowiedź PSA (zmniejszenie stężenia początkowego PSA o  $\geq 50\%$ ) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (76,3%) niż kontrolnej (2,4%). Znamienne istotne statystycznie wyniki uzyskano również w ocenie odpowiedzi PSA definiowanej jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o  $\geq 90\%$  (55,9% vs 0,4%) oraz zmniejszenie stężenia początkowego PSA do poziomu niewykrywalnego (9,6% vs 0,0%). Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości początkowej o <math>\geq 50\%</math>)</b>									
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	712 (76,3)	933*	11 (2,4)	468*	133,85 (72,24; 248,01)	0,74 (0,71; 0,77)	2 (2; 2)	TAK
<b>Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości początkowej o <math>\geq 90\%</math>)</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	522 (55,9)	933	2 (0,4)	468	295,93 (73,35; 1193,91)	0,56 (0,52; 0,59)	2 (2; 2)	TAK
<b>Odpowiedź PSA (zmniejszenie wartości do poziomu niewykrywalnego)</b>									

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>PROSPER (EMA AR 2019)</b>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	90 (9,6)	933	0 (0,0)	468	4,97 (3,16; 7,82)	0,10 (0,08; 0,12)	10 (9; 13)	TAK

\*odsetki chorych przeliczono dla populacji ITT; według *EMA AR 2019* liczba chorych, z dostępnym wynikiem oceny PSA na początku badania oraz co najmniej 1 wynikiem po rozpoczęciu badania wynosiła 887 chorych w grupie badanej i 439 chorych w grupie kontrolnej

### 3.10.5. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego

#### 3.10.5.1. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

W ramach pierwszej analizy śródkresowej (dla daty odcięcia analogicznej jak dla oceny MFS: 28.06.2017 r.) w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,21 (95% CI: 0,17; 0,26); p<0,001). Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wyniosła 39,6 miesiąca (95% CI: 37,7; n/o) w grupie badanej i 17,7 miesiąca (95% CI: 16,2; 19,7) w grupie kontrolnej. W dokumencie *EMA AR 2019* podano również wyniki drugiej analizy śródkresowej (dla daty odcięcia analogicznej jak dla drugiej analizy śródkresowej OS: 31.05.2018 r.), wg której różnica między grupami również była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (HR=0,247 (95% CI: 0,207; 0,295); p<0,0001).

Według autorów badania, mediana odstępu między odstawieniem stosowanych leków a zastosowaniem nowego leczenia przeciwnowotworowego wynosiła 25 dni w grupie otrzymującej ENZ+ADT i 18 dni w grupie PLC+ADT.

Dane przedstawione dla 48 miesięcy obserwacji również wskazują że w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,29 (95% CI: 0,25; 0,35). Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wyniosła 66,7 miesięcy w grupie badanej i jedynie 19,1 miesięcy w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**
**Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.] – pierwsza analiza śródkresowa</b>							
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 22,1; PLC: 22,0** Data odcięcia: 28.06.2017 r.	39,6 (37,7; n/o)	933	17,7 (16,2; 19,7)	468	0,21 (0,17; 0,26)	TAK p<0,001
<b>Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.] – druga analiza śródkresowa</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	n/o (46,3; n/o)	933	19,0 (17,1; 20,5)	468	0,247 (0,207; 0,295)	TAK p<0,0001
<b>Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.] – analiza końcowa (post-hoc)</b>							
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	66,7 (56,4; n/o)	933	19,1 (17,4; 22,1)	468	0,29 (0,25; 0,35)	TAK

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

\*\*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

### 3.10.5.2. Częstość występowania pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe w ramach pierwszej analizy śródkresowej (publikacja *Hussain 2018*) wyniósł ogółem 15,2% w grupie badanej i 48,3% w grupie kontrolnej. W ramach drugiej analizy śródkresowej odsetki wyniosły odpowiednio 24,8% oraz 61,1% (dokument *EMA AR 2019*). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (odpowiednio NNT=4 i 3).

Spośród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC, 14,8% chorych z grupy badanej oraz 47,7% chorych z grupy kontrolnej zastosowało  $\geq 1$  nową terapię przeciwnowotworową po zaprzestaniu terapii analizowanymi lekami. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (NNT=4). Najczęściej stosowaną terapią następczą był octan abirateronu.



---

W dokumencie *EMA AR 2019* oceniano również zastosowanie jakiegokolwiek terapii przeciwnowotworowej u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC. Zarówno w ocenie stosowania wszystkich terapii ogółem, jak i poszczególnych leków z grupy chemioterapeutyków, kortykosteroidów systemowych, leków działających na kości, terapii hormonalnych, czy hormonów płciowych raportowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy ENZ+ADT. Jedynie częstość stosowania leuproreliny była zbliżona w obu grupach.

Według danych zaprezentowanych w publikacji *Sternberg 2020* dla 48 miesięcy obserwacji zaprzestanie terapii ENZ/PLC + ADT i zastosowanie  $\geq 1$  nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem odnotowano u około 33% chorych w grupie badanej i aż u 65,2% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść terapii ENZ, a niska wartość parametru NNT wynosząca 4 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. W ramach poszczególnych rodzajów terapii w grupie badanej najczęściej u chorych stosowano docetaksel (około 20% chorych), zaś w przypadku grupy kontrolnej chorzy najczęściej otrzymywali octan abirateronu (około 38% chorych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

Tabela 17.

**Częstość występowania pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego – pierwsza analiza śródkresowa</b>										
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 22,1; PLC: 22,0*** Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem <sup>^^</sup>	142 (15,2)	933	226 (48,3)	468	0,19 (0,15; 0,25)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)	TAK
<b>Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego – druga analiza śródkresowa</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem	231 (24,8)	933	286 (61,1)	468	0,21 (0,17; 0,27)	-0,36 (-0,42; -0,31)	3 (3; 4)	TAK
<b>Zaprzestanie terapii ENZ/PLC + ADT i zastosowanie ≥1 nowego leczenia przeciwnowotworowego</b>										
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaprzestanie terapii ENZ/PLC + ADT i zastosowanie ≥1 nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem	138 (14,8)	930*	222 (47,7)	465*	0,19 (0,15; 0,25)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)	TAK
		Octan abirateronu	52 (5,6)	930**	81 (17,4)	465**	0,28 (0,19; 0,41)	-0,12 (-0,16; -0,08)	9 (7; 13)	TAK
		Docetaksel	37 (4,0)	930**	48 (10,3)	465**	0,36 (0,23; 0,56)	-0,06 (-0,09; -0,03)	17 (12; 34)	TAK
		Bikalutamid	13 (1,4)	930**	20 (4,3)	465**	0,32 (0,16; 0,64)	-0,03 (-0,05; -0,01)	34 (20; 100)	TAK
		Inne leki	36 (3,9)	930**	73 (15,7)	465**	0,22 (0,14; 0,33)	-0,12 (-0,15; -0,08)	9 (7; 13)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies.	Zaprzestanie terapii ENZ/PLC + ADT i zastosowanie ≥1 nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem <sup>#</sup>	310 (33,3)	930	303 (65,2)	465	0,27 (0,21; 0,34)	-0,32 (-0,37; -0,27)	4 (3; 4)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Octan abirateronu	152 (16,3)		178 (38,3)		0,32 (0,24; 0,41)	-0,22 (-0,27; -0,17)	5 (4; 6)	TAK	
		Docetaksel	185 (19,9)		141 (30,3)		0,57 (0,44; 0,74)	-0,10 (-0,15; -0,06)	10 (7; 17)	TAK	
		Enzalutamid	44 (4,7)		109 (23,4) ##		0,16 (0,11; 0,24)	-0,19 (-0,23; -0,15)	6 (5; 7)	TAK	
		Kabazytaksel	46 (4,9)		49 (10,5)		0,44 (0,29; 0,67)	-0,06 (-0,09; -0,02)	17 (12; 50)	TAK	
		Bikalutamid	28 (3,0)		41 (8,8)		0,32 (0,20; 0,53)	-0,06 (-0,09; -0,03)	17 (12; 34)	TAK	
<b>Zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego u chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku (ENZ lub PLC)</b>											
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego ogółem	244 (26,2)	930	258 (55,5)	465	0,29 (0,23; 0,36)	-0,29 (-0,35; -0,24)	4 (3; 5)	TAK	
		Chemioterapia cytotoksyczna	Ogółem^	89 (9,6)	930	98 (21,1)	465	0,40 (0,29; 0,54)	-0,12 (-0,16; -0,07)	9 (7; 15)	TAK
			Docetaksel	72 (7,7)	930	94 (20,2)	465	0,33 (0,24; 0,46)	-0,12 (-0,17; -0,08)	9 (6; 13)	TAK
		GKS systemowe	ogółem	36 (3,9)	930	65 (14,0)	465	0,25 (0,16; 0,38)	-0,10 (-0,13; -0,07)	10 (8; 15)	TAK
			Prednizon	21 (2,3)	930	38 (8,2)	465	0,26 (0,15; 0,45)	-0,06 (-0,09; -0,03)	17 (12; 34)	TAK
		Leki działające na kości	Ogółem	44 (4,7)	930	64 (13,8)	465	0,31 (0,21; 0,46)	-0,09 (-0,12; -0,06)	12 (9; 17)	TAK
			Denosumab	25 (2,7)	930	38 (8,2)	465	0,31 (0,18; 0,52)	-0,05 (-0,08; -0,03)	20 (13; 34)	TAK
			Kwas zoledronowy	21 (2,3)	930	26 (5,6)	465	0,39 (0,22; 0,70)	-0,03 (-0,06; -0,01)	34 (17; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Terapie hormonalne	Ogółem	167 (18,0)	930	185 (39,8)	465	0,33 (0,26; 0,43)	-0,22 (-0,27; -0,17)	5 (4; 6)	TAK
			Octan abirateronu	65 (7,0)	930	129 (27,7)	465	0,20 (0,14; 0,27)	-0,21 (-0,25; -0,16)	5 (4; 7)	TAK
			Leuprorelina	49 (5,3)	930	21 (4,5)	465	1,18 (0,70; 1,99)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			Bikalutamid	15 (1,6)	930	29 (6,2)	465	0,25 (0,13; 0,46)	-0,05 (-0,07; -0,02)	20 (15; 50)	TAK
		Hormony płciowe oraz modulatory układu rozrodczego	Ogółem	23 (2,5)	930	56 (12,0)	465	0,19 (0,11; 0,31)	-0,10 (-0,13; -0,06)	10 (8; 17)	TAK
			Antyandrogeny	20 (2,2)	930	51 (11,0)	465	0,18 (0,11; 0,30)	-0,09 (-0,12; -0,06)	12 (9; 17)	TAK

\*chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ENZ lub PLC)

\*\*autorzy publikacji *Hussain 2018* przedstawili wyniki w przeliczeniu na liczbę chorych, którzy zaprzestali terapii analizowanymi lekami i zastosowali  $\geq 1$  nowe leczenie przeciwnowotworowe (138 w grupie ENZ+ADT vs 222 w grupie PLC+ADT), w niniejszej analizie, w celu zachowania spójności, przedstawiono wyniki dla populacji chorych, którzy otrzymali dawkę leku (ENZ lub PLC)

\*\*\*okres obserwacji określony na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*

^leki chemioterapeutyczne tj.: docetaksel, kabazytaksel, karboplatyna, kapecytabina, cyklofosfamid, cisplatyna, etopozyd

^^dane cenzurowane dla 791 (84,8%) chorych z grupy badanej i 242 (51,7%) chorych z grupy kontrolnej (dla chorych, którzy nie rozpoczęli nowego leczenia przeciwnowotworowego na raka prostaty w czasie analizy danych, dane cenzurowano w dniu ostatniej oceny punktu końcowego przed datą odcięcia danych) [*EMA AR 2019*]

#mediana czasu od przerwania leczenia do rozpoczęcia kolejnej terapii antynowotworowej wynosiła 30 dni w grupie ENZ i 22 dni w grupie PLC

##ogółem 87 chorych którzy otrzymali ENZ w ramach terapii krzyżowej po odślepieniu wyników badania nie zostało uwzględnionych w analizie od chwili otrzymania ENZ w ramach fazy otwartej. Po włączeniu tych 87 całkowita liczba chorych zrandomizowanych do PLC która otrzymała co najmniej 1 kolejną terapię antynowotworową zwiększyła się do 390 a całkowita liczba chorych którzy otrzymali kolejne leczenie ENZ wynosiła 196

### 3.10.5.3. Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2019* wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *PROSPER*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego [%]</b>							
<i>PROSPER</i> ( <i>EMA AR 2019</i> )	ENZ: 22,1; PLC: 22,0 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,93 (0,91; 0,95)	933	0,65 (0,60; 0,70)	468	0,28 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,82 (0,79; 0,85)	933	0,38 (0,32; 0,44)	468	0,44 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,67 (0,60; 0,73)	933	0,23 (0,14; 0,32)	468	0,44 (b/d)

\*obliczenia własne

### 3.10.6. Pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej

#### 3.10.6.1. Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej

Ocena czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej wskazała na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej. Parametr HR (95% CI) dla pierwszej analizy śródkresowej (przeprowadzonej dla daty odcięcia analogicznej jak dla oceny MFS: 28.06.2017 r.) wyniósł 0,378 (0,282; 0,507), a dla drugiej analizy śródkresowej (dla daty odcięcia analogicznej jak dla oceny OS: 31.05.2018 r.) wyniósł 0,436 (0,344; 0,554). W przypadku analizy dla 48 miesięcy obserwacji parametr HR wyniósł natomiast 0,54 (0,44; 0,67).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**
**Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej [mies.] – pierwsza analiza śródkresowa</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 22,0; PLC: 19,4 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	n/o (38,1; n/o)	933	39,7 (38,9; 41,3)	468	0,378 (0,282; 0,507)	TAK p<0,0001
<b>Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej [mies.] – druga analiza śródkresowa</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	n/o (n/o; n/o)	933	45,4 (42,0; n/o)	468	0,436 (0,344; 0,554)	TAK p<0,0001
<b>Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej [mies.] – analiza końcowa (post-hoc)</b>							
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	n/o (66,0; n/o)	933	n/o (54,9; n/o)	468	0,54 (0,44; 0,67)	TAK

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

### 3.10.6.2. Częstość występowania pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano chemioterapię cytotoksyczną w ramach pierwszej analizy śródkresowej wyniósł ogółem 9,1% w grupie ENZ+ADT i 20,5% w grupie PLC+ADT, natomiast w ramach drugiej analizy śródkresowej odsetki wyniosły odpowiednio 15,0% oraz 28,2% w grupie badanej i kontrolnej. Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 20.**
**Częstość występowania pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej – pierwsza analiza śródkresowa</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 22,0; PLC: 19,4 Data odcięcia: 28.06.2017 r.*	85 (9,1)	933	96 (20,5)	468	0,39 (0,28; 0,53)	-0,11 (-0,16; -0,07)	10 (7; 15)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej – druga analiza śródkresowa</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 31.05.2018 r.	140 (15,0)	933	132 (28,2)	468	0,45 (0,34; 0,59)	-0,13 (-0,18; -0,09)	8 (6; 12)	TAK

\*dane cenzurowane dla 848 (90,9%) chorych z grupy badanej i 372 (79,5%) chorych z grupy kontrolnej (dla chorych, którzy nie rozpoczęli chemioterapii cytotoksycznej w czasie analizy danych, dane cenzurowano w dniu ostatniej oceny punktu końcowego przed datą odcięcia danych)

### 3.10.6.3. Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2019* wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 21.**

**Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania *PROSPER***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej [%]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 22,0; PLC: 19,4 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Roczne prawdopodobieństwo	0,98 (0,96; 0,98)	933	0,87 (0,83; 0,90)	468	0,11 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,90 (0,87; 0,93)	933	0,75 (0,69; 0,79)	468	0,15 (b/d)
		3-letnie prawdopodobieństwo	0,77 (0,70; 0,83)	933	0,62 (0,52; 0,71)	468	0,15 (b/d)

\*obliczenia własne

### 3.10.7. Jakość życia związana ze zdrowiem

#### 3.10.7.1. Czas do pogorszenia jakości życia

Na podstawie publikacji *Hussain 2018* wykazano, że mediana czasu do degradacji łącznego wyniku FACT-P, wskazującej klinicznie znaczący spadek jakości życia związanej ze zdrowiem, była taka sama w obu grupach i wynosiła 11,1 miesiąca.

Z kolei analiza czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P przeprowadzona na podstawie publikacji *Tombal 2019* wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny podskal kwestionariusza FACT-P takich jak: samopoczucie emocjonalne, podskala dla raka prostaty oraz dla wyniku ogólnego. Analiza wrażliwości wykazała podobne wyniki dla podskali oceniającej raka prostaty, jednak nie dla dwóch pozostałych wyników. Natomiast znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu do pogorszenia wyniku FACT-P w grupie PLC+ADT w porównaniu z grupą badaną w analizie wrażliwości odnotowano dla domeny oceniającej samopoczucie fizyczne chorych.

W odniesieniu do analizy czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 odnotowano znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku oceny objawów i funkcjonowania jelit oraz objawów i problemów związanych z układem moczowym. Natomiast w przypadku oceny objawów związanych z leczeniem hormonalnym mediana była istotnie statystycznie dłuższa w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą ENZ+ADT. Podobne wyniki uzyskano w analizie wrażliwości. Jak wskazali autorzy publikacji *Tombal 2019* różnice znamienne statystycznie między grupami na korzyść placebo w odniesieniu do objawów związanych z leczeniem obserwowano w każdym z analizowanych tygodni ( $p=0,0004$  do  $p=0,0257$ ; wyniki nie przedstawione w publikacji).

Z kolei, mediana czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L na podstawie skali VAS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej (22,11 mies.) w porównaniu z kontrolną (14,75 mies.), co potwierdzono w analizie wrażliwości.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 22.**  
**Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P (zmniejszenie łącznego wyniku o $\geq 10$ punktów względem wartości początkowej) [mies.]								
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P ogółem	11,1 (11,0; 14,7)**	933	11,1 (11,0; 12,5)**	468	0,92 (0,79; 1,08)	NIE p=0,3128 <sup>^</sup>
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Samopoczucie fizyczne	18,56 (16,82; 22,18)	933	19,35 (18,33; 25,79)	468	1,15 (0,96; 1,38)	NIE p=0,135
		Samopoczucie społeczne	34,04 (29,60; n/o)	933	29,50 (25,79; n/o)	468	0,87 (0,71; 1,08)	NIE p=0,219
		Samopoczucie emocjonalne	36,73 (33,12; 38,21)	933	29,47 (22,18; 33,15)	468	0,69 (0,55; 0,86)	TAK p=0,0008
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	18,60 (18,20; 22,14)	933	18,37 (14,78; 18,66)	468	0,94 (0,79; 1,13)	NIE p=0,524
		Podskala dla raka prostaty	18,43 (14,85; 18,66)	933	14,69 (11,07; 16,20)	468	0,79 (0,67; 0,93)	TAK p=0,0042
		Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	25,76 (22,11; 29,47)	933	22,11 (18,40; 30,52)	468	0,94 (0,78; 1,14)	NIE p=0,521
		Wynik ogółem	22,11 (18,63; 25,86)	933	18,43 (14,85; 19,35)	468	0,83 (0,69; 0,99)	TAK p=0,037
Czas do pierwszego niepotwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.] – analiza wrażliwości***								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>		Samopoczucie fizyczne	7,85 (7,46–11,07)	933	11,53 (11,11–14,75)	468	1,28 (1,08–1,50)	TAK p=0,004

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Samopoczucie społeczne	18,43 (14,78–22,18)	933	14,82 (11,07–18,60)	468	0,88 (0,74–1,05)	NIE p=0,153
		Samopoczucie emocjonalne	25,79 (21,98–29,41)	933	18,37 (14,72–8,60)	468	0,84 (0,70–1,01)	NIE p=0,070
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	10,97 (7,52; 11,07)	933	11,07 (10,68; 14,55)	468	1,07 (0,91; 1,25)	NIE p=0,419
		Podskala dla raka prostaty	7,75 (7,46; 11,07)	933	7,72 (7,43; 11,07)	468	0,85 (0,73; 0,99)	TAK p=0,036
		Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	11,53 (11,07; 14,75)	933	11,14 (11,04; 14,78)	468	0,98 (0,83; 1,16)	NIE p=0,812
		Wynik ogółem	11,11 (11,04; 14,69)	933	11,14 (11,07; 14,69)	468	0,97 (0,82; 1,14)	NIE p=0,700
<b>Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]</b>								
PROSPER (Tombal 2019)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Objawy i funkcjonowanie jelit	33,15 (29,50; n/o)	933	25,89 (18,43; 29,67)	468	0,72 (0,59; 0,89)	TAK p=0,0018
		Objawy związane z leczeniem hormonalnym	33,15 (29,60; n/o)	933	36,83 (29,47; n/o)	468	1,29 (1,02; 1,63)	TAK p=0,035
		Objawy i problemy związane z układem moczowym	36,86 (33,35; n/o)	933	25,86 (18,53; 29,47)	468	0,58 (0,46; 0,72)	TAK p<0,0001
<b>Czas do pierwszego niepotwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.] – analiza wrażliwości***</b>								
PROSPER (Tombal 2019)	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Objawy i funkcjonowanie jelit	18,27 (14,75; 18,63)	933	11,30 (11,07; 14,78)	468	0,80 (0,67; 0,95)	TAK p=0,012
		Objawy związane z leczeniem hormonalnym	14,75 (11,34; 18,50)	933	24,18 (18,53; 30,75)	468	1,31 (1,08; 1,59)	TAK p=0,006
		Aktywność seksualna	n/o (n/o; n/o)	933	n/o (n/o; n/o)	468	1,04 (0,83; 1,31)	NIE p=0,711

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		Objawy i problemy związane z układem moczowym	29,41 (22,11; 33,08)	933	18,33 (14,69; 22,11)	468	0,72 (0,60; 0,87)	TAK p<0,001
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	EQ-VAS	22,11 (18,46; 25,66)	933	14,75 (11,07; 18,17)	468	0,75 (0,63; 0,90)	TAK p=0,0013
Czas do pierwszego niepotwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.] – analiza wrażliwości***								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	EQ-VAS	11,07 (7,82; 11,17)	933	7,46 (7,39; 10,97)	468	0,83 (0,71; 0,97)	TAK p=0,019

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości wskazanej w dokumencie *EMA AR 2019* lub *Tombal 2019*

\*\*dane uzupełnione o informacje podane w dokumencie *EMA AR 2019*

\*\*\*analiza z zastosowaniem niepotwierdzonych danych dot. pogorszenia wyniku, tj. dane raportowane podczas jednej wizyty

### 3.10.7.2. Częstość występowania degradacji łącznego wyniku FACT-P

Degradację łącznego wyniku FACT-P odnotowano u ok. 54% chorych z grupy badanej i ok. 51% chorych z grupy kontrolnej. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania degradacji łącznego wyniku FACT-P na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Degradacja łącznego wyniku FACT-P</b> (zmniejszenie łącznego wyniku o $\geq 10$ punktów względem wartości początkowej)								
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	506 (54,2)	933	239 (51,1)	468	1,14 (0,91; 1,42)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE

### 3.10.7.3. Zmiana wyników dot. jakości życia

Jak wskazali autorzy publikacji *Tombal 2019* ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P utrzymywała się na stabilnym poziomie w obu grupach w czasie 97-tygodniowego okresu obserwacji. Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do oceny samopoczucia społecznego. W czasie 97 tygodni badania nie odnotowano znamienych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do oceny łącznego wyniku FACT-P, jednak istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem grupy kontrolnej zaobserwowano w 81. tygodniu badania ( $p=0,018$ ). Podobne do powyższych wyniki wykazano w analizie wzorcowego modelu mieszanego (ang. *pattern mixture model*) – wyniki nieprzedstawione przez autorów badania *PROSPER*.

Również zmiany wyników w kwestionariuszu EORTC QLQ-PR25 według autorów publikacji *Tombal 2019* utrzymywały się na stabilnym poziomie w obu grupach w czasie 97-tygodniowego okresu obserwacji. Znamienne statystycznie, jednak nie klinicznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku oceny zmian w objawach związanych z leczeniem hormonalnym. Podobne wyniki wykazano

---

w analizie wzorcowego modelu mieszanego (ang. *pattern mixture model*) – wyniki nieprzedstawione przez autorów badania *PROSPER*. Jak wskazali autorzy publikacji *Tombal 2019*, w przypadku oceny zmian w objawach i problemach związanych z układem moczowym różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść ENZ+ADT odnotowano w 49. (brak przedstawionej p-wartości dla różnic między grupami), 65. ( $p=0,028$ ) i 81. ( $p=0,0251$ ) tygodniu badania, natomiast nie w 97. tygodniu badania. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny objawów i funkcjonowania jelit.

Utrzymujące się wyniki dotyczące oceny jakości życia odnotowano także na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. W 97. tygodniu badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dot. zmian w ocenie EQ-VAS, jednak według autorów publikacji *Tombal 2019* znamienne statystycznie różnice wskazujące na przewagę terapii ENZ+ADT nad PLC+ADT zaobserwowano w 33. (brak p-wartości), 65. i 81. tygodniu badania *PROSPER* (p-wartości wynoszące odpowiednio  $p=0,024$  i  $p=0,022$ ). Podobne wyniki wykazano w analizie wzorcowego modelu mieszanego (ang. *pattern mixture model*) – wyniki nieprzedstawione przez autorów badania *PROSPER*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 24.**

**Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<b>Zmiana wyniku FACT-P względem wartości początkowych [punkty]</b>								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Samopoczucie fizyczne	-2,26 (-2,71; -1,81)	933	-2,00 (-2,71; -1,29)	468	-0,26 (-1,00; 0,49)	NIE p=0,499
		Samopoczucie społeczne	0,30 (-0,25; 0,85)	933	-0,64 (-1,51; 0,24)	468	0,94 (0,02; 1,85)	TAK p=0,045
		Samopoczucie emocjonalne	-0,24 (-0,63; 0,14)	933	-0,58 (-1,19; 0,03)	468	0,34 (-0,30; 0,98)	NIE p=0,303
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	-2,44 (-2,98; -1,90)	933	-2,57 (-3,44; -1,70)	468	0,13 (-0,78; 1,05)	NIE p=774
		Podskala dla raka prostaty	-2,61 (-3,24; -1,99)	933	-3,32 (-4,31; -2,32)	468	0,70 (-0,35; 1,75)	NIE p=0,189
		Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	-0,93 (-1,28; -0,59)	933	-1,06 (-1,62; -0,51)	468	0,13 (-0,46; 0,71)	NIE p=0,668
		Wynik ogółem	-7,17 (-8,98; -5,35)	933	-9,20 (-12,05; -6,36)	468	2,04 (-0,97; 5,04)	NIE p=0,184
<b>Zmiana wyniku EORTC QLQ-PR25 względem wartości początkowych [punkty]</b>								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Objawy i funkcjonowanie jelit	2,28 (1,34; 3,23)	933	1,42 (-0,14; 2,99)	468	0,86 (-0,80; 2,52)	NIE p=0,309
		Objawy związane z leczeniem hormonalnym	1,55 (0,26; 2,83)	933	-1,83 (-3,86; 0,20)	468	3,38 (1,24; 5,51)	TAK p=0,0020
		Objawy i problemy związane z układem moczowym	3,07 (1,31; 4,83)	933	3,93 (1,08; 6,77)	468	-0,86 (-3,89; 2,18)	NIE p=0,579

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych [punkty]								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	EQ-VAS	-4,57 (-6,36; -2,77)	933	-5,29 (-8,17; -2,41)	468	0,72 (-2,30; 3,75)	NIE p=639

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

### 3.10.8. Przeżycie wolne od chemioterapii

#### 3.10.8.1. Czas przeżycia wolnego od chemioterapii

Mediany czasu przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą oraz czasu przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny były istotnie statystycznie wyższe w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT. Parametry HR wynosiły odpowiednio 0,398 (95% CI: 0,307; 0,515) oraz 0,504 (95% CI: 0,400; 0,636).

Według danych zaprezentowanych dla 48 miesięcy obserwacji mediana czasu przeżycia wolnego od chemioterapii wynosiła 58,3 miesiąca w grupie badanej i 41,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Parametr HR wyniósł 0,62 (95% CI: 0,52; 0,72).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 25.**  
**Czas przeżycia wolnego od chemioterapii na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą [mies.]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	39,6 (37,7; n/o)	933	38,9 (30,9; 41,3)	468	0,398 (0,307; 0,515)	TAK p<0,0001
<b>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [mies.]</b>							
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	38,1 (37,7; n/o)	933	34,0 (30,3; 39,7)	468	0,504 (0,400; 0,636)	TAK p<0,0001
<b>Czas przeżycia wolnego od chemioterapii [mies.] – analiza końcowa (post-hoc)</b>							
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	58,3 (52,6; 66,0)	933	41,6 (37,3; 46,4)	468	0,62 (0,52; 0,72)	TAK

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

#### 3.10.8.2. Częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu

W badaniu PROSPER rozpoczęcie pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgon związany z chorobą raportowano u 12,0% chorych w grupie badanej oraz u 25,4% chorych w grupie



kontrolnej, natomiast częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła odpowiednio 16,8% i 28,2%. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub wystąpienia zgonu związanego z chorobą (w ocenie badacza)</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	112 (12,0)	933	119 (25,4)	468	0,40 (0,30; 0,53)	-0,13 (-0,18; -0,09)	8 (6; 12)	TAK
<b>Częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</b>									
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: b/d; PLC: b/d Data odcięcia: 28.06.2017 r.	157 (16,8)	933	132 (28,2)	468	0,51 (0,40; 0,67)	-0,11 (-0,16; -0,07)	10 (7; 15)	TAK

### 3.10.9. Progresja bólu

#### 3.10.9.1. Czas do progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF

Mediana czasu do wystąpienia progresji bólu określona w publikacji *Hussain 2018* na podstawie pytania 3. (pytanie, w którym chory miał ocenić ból, zaznaczając pole obok numeru, który najlepiej opisuje ból w najgorszym okresie ostatnich 24 godzin) kwestionariusza BPI-SF wyniosła 18,5 miesiąca (95% CI: 17,0; 22,1) w grupie badanej w porównaniu z 18,4 miesiąca (95% CI: 14,8; 22,1) w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie między grupami.

Ocena czasu do pierwszej potwierdzonej progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF w odniesieniu do stopnia nasilenia bólu na podstawie publikacji *Tombal 2019* wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną ( $p=0,028$ ). W analizie wrażliwości również wykazano, iż mediana w grupie badanej była dłuższa niż w kontrolnej, jednak różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W przypadku oceny

---

pozostałych domen (ocena odpowiedzi na pytanie 3. oraz wpływu bólu na życie codzienne) także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 27.**  
**Czas do progresji bólu na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas do progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF [mies.]</b>								
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,4; PLC: 11,8 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Pytanie 3.	18,5 (17,0; 22,1)	933	18,4 (14,8; 22,1)	468	0,959 (0,801; 1,149)	NIE p=0,6534
<b>Czas do pierwszej potwierdzonej progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF [mies.]</b>								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Pytanie 3.	34,69 (29,73; 36,86)	933	30,52 (22,11; n/o)	468	0,82 (0,66; 1,03)	NIE p=0,085
		Stopień nasilenia bólu	36,83 (34,69; n/o)	933	n/o (n/o; n/o)	468	0,75 (0,57; 0,97)	TAK p=0,028
		Wpływ bólu na życie codzienne	33,15 (29,54; n/o)	933	30,52 (22,11; n/o)	468	0,94 (0,76; 1,18)	NIE p=0,602
<b>Czas do pierwszej niepotwierdzonej progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF [mies.] – analiza wrażliwości**</b>								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Pytanie 3.	18,46 (18,30; 22,11)	933	18,53 (14,78; 25,79)	468	0,98 (0,82; 1,18)	NIE p=0,838
		Stopień nasilenia bólu	29,54 (25,86; 36,83)	933	25,79 (18,56; n/o)	468	0,88 (0,71; 1,08)	NIE p=0,223
		Wpływ bólu na życie codzienne	18,43 (14,88; 22,11)	933	22,01 (18,46; 29,47)	468	1,18 (0,97; 1,43)	NIE p=0,096

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania

\*\*analiza z zastosowaniem niepotwierdzonych danych dot. pogorszenia wyniku, tj. dane raportowane podczas jednej wizyty

### 3.10.9.2. Częstość występowania progresji bólu

Częstość występowania progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF (wzrost o co najmniej 2 punkty) w grupie ENZ+ADT wynosiła 42,8%, a w grupie PLC+ADT 37,4%. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**  
Częstość występowania progresji dolegliwości bólowych na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Częstość występowania progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF</b>								
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,4; PLC: 11,8 Data odcięcia: 28.06.2017 r.*	399 (42,8)	933	175 (37,4)	468	1,25 (1,00; 1,57)	0,05 (-0,0004; 0,11)	NIE

\*dane cenzurowane dla 534 (57,2%) chorych z grupy badanej i 293 (62,6%) chorych z grupy kontrolnej (dane cenzurowano do czasu ostatniej oceny bólu dla chorych, u których nie odnotowano progresji bólu w czasie analizy danych [Hussain 2018])

### 3.10.9.3. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu

Na podstawie dokumentu EMA AR 2019 wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego oraz 2-letniego braku wystąpienia progresji bólu było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Jedynie 3-letnie prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu było nieznacznie wyższe w grupie kontrolnej niż badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**  
Prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu na podstawie badania PROSPER

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu [%]</b>							
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,4; PLC: 11,8 Data	Roczne prawdopodobieństwo	0,61 (0,57; 0,65)	933	0,60 (0,54; 0,65)	468	0,01 (b/d)
		2-letnie prawdopodobieństwo	0,43 (0,39; 0,47)	933	0,42 (0,35; 0,48)	468	0,01 (b/d)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		Różnica % (95% CI)*
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
	odcięcia: 28.06.2017 r.*	3- letnie prawdopodobieństwo	0,31 (0,26; 0,38)	933	0,32 (0,21; 0,43)	468	-0,01 (b/d)

\*obliczenia własne

### 3.10.9.4. Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI-SF

Jak wskazali autorzy publikacji *Tombal 2019*, w obu grupach, aż do 97. tygodnia badania mediany wyników uzyskanych w kwestionariuszu BPI-SF pozostawały stabilne, osiągając wartości mniejsze niż 2 punkty. Różnice między grupami w odniesieniu do zmian wyników dot. oceny poszczególnych domen kwestionariusza BPI-SF (pytanie 3., stopień nasilenia bólu oraz wpływ bólu na życie codzienne) nie były znamienne statystycznie. Podobne wyniki zaobserwowano w analizie w analizie wzorcowego modelu mieszanego (ang. *pattern mixture model*) – wyniki nieprzedstawione przez autorów badania *PROSPER*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI-SF względem wartości początkowych na podstawie badania *PROSPER***

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
<b>Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI-SF względem wartości początkowych [punkty]</b>								
<i>PROSPER (Tombal 2019)</i>	ENZ: 18,5; PLC: 15,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Pytanie 3.	0,52 (0,27; 0,77)	933	0,73 (0,31; 1,16)	468	-0,21 (-0,66; 0,24)	NIE p=0,353
		Stopień nasilenia bólu	0,49 (0,30; 0,69)	933	0,55 (0,23; 0,87)	468	-0,06 (-0,40; 0,29)	NIE p=0,746
		Wpływ bólu na życie codzienne	0,65 (0,45; 0,84)	933	0,85 (0,53; 1,16)	468	-0,20 (-0,53; 0,13)	NIE p=0,237

\*istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

### 3.11. Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem PLC+ADT przeprowadzono na podstawie badania *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018*, dokument *EMA AR 2019*, publikacja *Sternberg 2020*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Mediana okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa wynosiła 18,0 mies. w grupie ENZ+ADT i 11,1 mies. w grupie PLC+ADT (publikacja *Hussain 2018*, dokument *EMA AR 2019*). W publikacji *Sternberg 2020* przedstawiono natomiast wyniki analizy w której okres obserwacji chorych wynosił 48 miesięcy (dla danych odciętych 15 października 2019 roku), a mediana czasu leczenia w grupie badanej i kontrolnej wyniosła odpowiednio 33,9 i 14,2 miesiąca.

Jak wskazują autorzy badania, podczas interpretacji wyników dla analizy końcowej należy wziąć po uwagę dłuższy czas leczenia oraz bardziej zaawansowany wiek chorych w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, a także stwierdzone w wywiadzie czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej enzalutamidem. W związku z bardzo dużą różnicą w okresie obserwacji w publikacji *Sternberg 2020* odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 3.11.1. Zdarzenia niepożądane (w tym związane z badanym lekiem) prowadzące do zgonu

Jak wskazali autorzy publikacji *Hussain 2018*, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu obserwowano istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy badanej (3,4% chorych) niż z grupy kontrolnej (0,6% chorych). Wartość NNH wynosiła 33. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły głównie u starszych chorych, obciążonych chorobami współistniejącymi. W dokumencie *EMA AR 2019* podano również, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu, była niewielka i zbliżona w obu grupach (0,2% w grupie ENZ+ADT i 0,0% w grupie PLC+ADT). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były zdarzenia naczyniowe oraz zdarzenia sercowe, które wystąpiły odpowiednio u 1,3% i 1,0% chorych z grupy ENZ+ADT i po 0,4% chorych z grupy PLC+ADT. W ocenie poszczególnych kategorii zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* w badaniu *PROSPER* zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,5% chorych w grupie badanej i 0,6% chorych w grupie kontrolnej. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń prowadzących do zgonu u chorych w grupie badanej najczęściej występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe (1,5% chorych), drugi nowotwór pierwotny (0,8% chorych) i nagły zgon oraz udar mózgu (po 0,4% chorych).

Chociaż zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej, należy interpretować wyniki w kontekście czasu leczenia, dla którego mediana w przypadku enzalutamidu była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (tj. 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjentolata jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1).

Należy również zauważyć, że zdarzenia sercowo naczyniowe prowadzące do zgonu wystąpiły u chorych, u których stwierdzono w wywiadzie istotną chorobę sercowo-naczyniową. Ponadto żadne z tych zdarzeń nie zostało określone przez badacza jako związane z badanym lekiem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.

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

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu ogółem	2 (0,2)*	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b>										
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	32 (3,4)	930	3 (0,6)	465	5,49 (1,67; 18,02)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.		51 (5,5)		3 (0,6)		8,94 (2,77; 28,78)	0,05 (0,03; 0,06)	n/d	n/d
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zapalenie płuc	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.*		3 (0,3)		0 (0,0)		4,49 (0,41; 49,62)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Szok septyczny	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.*#		3 (0,3)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,41; 49,62)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Posocznica	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Zakażenie płuc	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
		Gangrena w jelicie cienkim	1 (0,1)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
		Zapalenie opłucnej	1 (0,1)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Drugi nowotwór pierwotny prowadzący do zgonu – AESI	5 (0,5)	930	1 (0,2)	465	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Drugi nowotwór pierwotny prowadzący do zgonu#	7 (0,8)	930	1 (0,2)	465	3,52 (0,43; 28,69)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Przerzuty do wątroby	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Niedokrwistość	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Cukrzyca typu 2	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci prowadzące do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Konwulsje – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
		Zaburzenia związane z omdleniem, stanem przedomdleniowym, utratą przytomności, zawrotami głowy (w tym związanymi z pozycją ciała) prowadzące do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Udar mózgu prowadzący do zgonu	4 (0,4) <sup>##</sup>	930	0 (0,0)	465	4,50 (0,56; 36,03)	0,00 (-0,001; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia sercowe	9 (1,0)	930	2 (0,4)	465	2,26 (0,49; 10,51)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>		Zawał mięśnia sercowego	4 (0,4)	930	0 (0,0)	465	4,50 (0,56; 36,03)	0,004 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
		Ostry zawał mięśnia sercowego	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność serca	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Zatrzymanie krążenia i oddechu	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zatrzymanie akcji serca	0 (0,0)	930	1 (0,2)	465	0,05 (0,001; 3,18)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		Niewydolność krążeniowo-płucna	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Zaburzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do zgonu <sup>^</sup>	14 (1,5)	930	2 (0,4)	465	3,54 (0,80; 15,63)	0,01 (0,0009; 0,02)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<b>PROSPER (EMA AR 2019)</b>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia naczyniowe prowadzące do zgonu (APTC** MACE) – AESI	12 (1,3)	930	2 (0,4)	465	3,03 (0,67; 13,58)	0,01 (-0,0008; 0,02)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze prowadzące do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Krwotok prowadzący do zgonu <sup>^^^</sup>	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
		Zakrzepica żył krezkowych prowadząca do zgonu	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<b>PROSPER (EMA AR 2019)</b>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zachłystowe zapalenie płuc	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Zatorowość płucna	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Niedrożność jelit	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Niewydolność wątroby	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.		1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Upośledzenie czynności nerek	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
		Zatrzymanie moczu	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia związane ze zmęczeniem prowadzące do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. ###		2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Progresja choroby	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.		3 (0,3)		0 (0,0)		4,49 (0,41; 49,62)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zgon	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Kacheksja	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Nagły zgon^^	4 (0,4)	930	0 (0,0)	465	4,50 (0,56; 36,03)	0,00 (-0,001; 0,01)	n/d	n/d
		Złe samopoczucie	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Spadek liczby neutrofilii prowadzący do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Upadek prowadzący do zgonu – AESI	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Złamanie miednicy	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d

\*zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu obejmowały ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego oraz krwawienie z wrzodów dwunastnicy

---

\*\*dodatkowe zdarzenia uwzględnione w obrębie MACE (zgon z powodów naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar naczyniowy mózgu niezakończony zgonem) określone przez APTC, ang. *Antiplatelet Trialists' Collaboration* – współpraca badaczy w zakresie leków przeciwplateletowych

^w grupie ENZ u 10 z 14 chorych wcześniej lub obecnie występowała istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa; 17 zdarzeń wystąpiło po zakończeniu pierwotnej analizy; w grupie mężczyzn mediana wieku wynosiła 80 lat (zakres: 63; 93). Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane ze stosowaniem ENZ. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmowały ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny, niewydolność sercowo-naczyniową, chorobę wieńcową, arytmia komorowa i niewydolność lewej komory

^^zgon, nagły zgon, nagły zgon sercowy. Śledczy rozważali jeden zgon jako związany z enzalutamidem

^^^Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwotok i krwotok z wrzodu dwunastnicy. Krwotok z wrzodu dwunastnicy przez badaczy został uznany za związany z enzalutamidem

#w tym ostra białaczka szpikowa, nowotwór mózgu, nowotwór złośliwy o nieznanym miejscu lokalizacji pierwotnej, międzybłoniak, przerzuty do wątroby, przerzuty do otrzewnej, progresję nowotworu, przerzutowy rak trzustki, rak prostaty i drobnokomórkowy rak płuca

##udar naczyniowo-mózgowy, zawał mózgu, udar krwotoczny i udar niedokrwienny

###Zdarzenie to zostało uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem enzalutamidu u 1 chorego

¥zapalenie płuc i zachłystowe zapalenie płuc

¥¥wstrząs septyczny obejmował wstrząs septyczny i posocznicę

---

### **3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły ogółem u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach – u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do przedstawionych w publikacji *Hussain 2018* ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem zaliczono konwulsje (zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania), które wystąpiły u 0,3% chorych z grupy ENZ+ADT (zdarzenie w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia odnotowano u 0,2% chorych) oraz u żadnego z chorych z grupy PLC+ADT. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Zaobserwowane zdarzenia wystąpiły w czasie 180 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku. Jeden (0,1%) chory, u którego odnotowano konwulsje zaprzestał stosowania ENZ, natomiast u innego chorego z konwulsjami wystąpiły komplikacje, które doprowadziły do jego zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem		32 (3,4)	930	12 (2,6)	465	1,35 (0,69; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie konwulsje – AESI	Ogółem	3 (0,3)*	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,41; 49,62)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE

\*zdarzenia te wystąpiły w czasie 180 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku. 1 (0,1%) chory, u którego odnotowano konwulsje zaprzestał stosowania ENZ, u innego chorego z konwulsjami wystąpiły komplikacje, które doprowadziły do jego zgonu



### 3.11.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

W dokumencie *EMA AR 2019* podano, iż zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem raportowano u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej odnotowano występowanie zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem (35,8% vs 18,1%) oraz zdarzeń tj.: zmęczenie (28,2% vs 11,6%), uderzenia gorąca (10,4% vs 6,0%), zmniejszone łaknienie (8,0% vs 1,5%), nadciśnienie tętnicze (6,6% vs 3,0%), astenia (6,7% vs 4,1%), zawroty głowy (5,8% vs 2,8%), ból głowy (5,8% vs 3,0%), spadek masy ciała (3,7% vs 0,4%), zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci (3,0% vs 1,1%) oraz zaburzenia smaku (1,6% vs 0,2%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania *PROSPER*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem</b>											
<i>PROSPER</i> (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	Ogółem	581 (62,5)	930	211 (45,4)	465	2,00 (1,60; 2,51)	0,17 (0,12; 0,23)	5 (4; 8)	TAK
			≥3. stopnia nasilenia	113 (12,2)	930	25 (5,4)	465	2,43 (1,55; 3,81)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>											
<i>PROSPER</i> (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zmniejszenie łaknienia	74 (8,0)	930	7 (1,5)	465	5,66 (2,58; 12,38)	0,06 (0,04; 0,09)	16 (11; 25)	TAK	
		Obrzęk obwodowy	20 (2,2)	930	7 (1,5)	465	1,44 (0,60; 3,43)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											
<i>PROSPER</i> (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Bezsenna	14 (1,5)	930	6 (1,3)	465	1,17 (0,45; 3,06)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
		Zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci – AESI	28 (3,0)	930	5 (1,1)	465	2,86 (1,10; 7,45)	0,02 (0,005; 0,03)	50 (33; 200)	TAK	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>											
<i>PROSPER</i> (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) – AESI*	54 (5,8)	930	13 (2,8)	465	2,14 (1,16; 3,97)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK	
		Ból głowy	54 (5,8)	930	14 (3,0)	465	1,99 (1,09; 3,61)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK	
		Zaburzenia smaku	15 (1,6)	930	1 (0,2)	465	7,61 (1,00; 57,76)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Uderzenia gorąca	97 (10,4)	930	28 (6,0)	465	1,82 (1,18; 2,81)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
		Nadciśnienie tętnicze – AESI*	61 (6,6)	930	14 (3,0)	465	2,26 (1,25; 4,09)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	189 (20,3)	930	77 (16,6)	465	1,29 (0,96; 1,72)	0,04 (-0,005; 0,08)	n/d	NIE
		Nudności	74 (8,0)	930	25 (5,4)	465	1,52 (0,95; 2,43)	0,03 (-0,001; 0,05)	n/d	NIE
		Biegunka	45 (4,8)	930	22 (4,7)	465	1,02 (0,61; 1,73)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zaparcia	27 (2,9)	930	12 (2,6)	465	1,13 (0,57; 2,25)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Wymioty	4 (0,4)	930	4 (0,9)	465	0,50 (0,12; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból stawów	21 (2,3)	930	9 (1,9)	465	1,17 (0,53; 2,58)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	333 (35,8)	930	84 (18,1)	465	2,53 (1,93; 3,32)	0,18 (0,13; 0,22)	5 (4; 7)	TAK
		Zmęczenie	262 (28,2)	930	54 (11,6)	465	2,99 (2,17; 4,10)	0,17 (0,12; 0,21)	5 (4; 8)	TAK
		Astenia	62 (6,7)	930	19 (4,1)	465	1,68 (0,99; 2,84)	0,03 (0,002; 0,05)	33 (20; 500)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Spadek masy ciała	34 (3,7)	930	2 (0,4)	465	8,78 (2,10; 36,73)	0,03 (0,02; 0,05)	33 (20; 50)	TAK

\*biorąc pod uwagę, iż zdarzenia zaklasyfikowane jako zawroty głowy, czy nadciśnienie tętnicze wymieniono w dokumencie *EMA AR 2019* jako AESI, uznano iż zdarzenia te również można zaliczyć do tej kategorii, mimo że nie wskazano tego bezpośrednio na s. 61-68 dokumentu *EMA AR 2019*

### 3.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Według danych przedstawionych w publikacji *Hussain 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 24,3% chorych z grupy badanej i 18,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie wskazując na korzyść PLC+ADT (NNH=16).

W dokumencie *EMA AR 2019* spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem (4,8% vs 2,4%), ciężkich MACE (3,9% vs 1,7%), ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca (0,6% vs 0,0%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach.

Według danych dostępnych dla 48 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 40% chorych w grupie badanej i u 21,5% chorych w grupie kontrolnej. Jak wspomniano jednak wcześniej wyniki takie nie powinny być interpretowane w oderwaniu od okresu obserwacji, który był znacznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (16/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (14/100 pacjento-lat).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	226 (24,3)	930	85 (18,3)	465	1,44 (1,09; 1,90)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.		372 (40,0)		100 (21,5)		2,43 (1,88; 3,15)	0,18 (0,14; 0,23)	n/d	n/d
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zapalenie płuc	9 (1,0)	930	1 (0,2)	465	4,53 (0,57; 35,90)	0,01 (-0,0000; 0,02)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki gruczolakorak jelita grubego	5 (0,5)	930	2 (0,4)	465	1,25 (0,24; 6,47)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężki ból związany z przerzutami	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka niedokrwistość	5 (0,5)	930	1 (0,2)	465	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci – AESI	Ogółem	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>											
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka kompresja rdzenia kręgowego		2 (0,2)	930	1 (0,2)	465	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>											
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia serca ogółem		45 (4,8)	930	11 (2,4)	465	2,10 (1,08; 4,10)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
		Ciężkie MACE – AESI		36 (3,9)	930	8 (1,7)	465	2,30 (1,06; 4,99)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
		Ciężkie migotanie przedsionków		6 (0,6)	930	3 (0,6)	465	1,00 (0,25; 4,02)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężki ostry zawał mięśnia sercowego		6 (0,6)	930	2 (0,4)	465	1,50 (0,30; 7,48)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężki zawał mięśnia sercowego		6 (0,6)	930	0 (0,0)	465	4,51 (0,82; 24,68)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3333)	TAK
		Ciężka niewydolność serca		6 (0,6)	930	0 (0,0)	465	4,51 (0,82; 24,68)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3333)	TAK
		Ciężka choroba wieńcowa		5 (0,5)	930	0 (0,0)	465	4,50 (0,70; 28,97)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężki ból w klatce piersiowej		5 (0,5)	930	1 (0,2)	465	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężka zatorowość płucna	3 (0,3)	930	3 (0,6)	465	0,50 (0,10; 2,48)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zapalenie kości i stawów	2 (0,2)	930	3 (0,6)	465	0,33 (0,06; 1,99)	-0,004 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Ból pleców	1 (0,1)	930	3 (0,6)	465	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki krwimocz	20 (2,2)	930	11 (2,4)	465	0,91 (0,43; 1,91)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zatrzymanie moczu	7 (0,8)	930	8 (1,7)	465	0,43 (0,16; 1,20)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
		Ciężka ostra niewydolność nerek	4 (0,4)	930	7 (1,5)	465	0,28 (0,08; 0,97)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenie dróg moczowych	5 (0,5)	930	6 (1,3)	465	0,41 (0,13; 1,36)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
		Ciężkie wodonercze	1 (0,1)	930	3 (0,6)	465	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
		Ciężkie zwężenie cewki moczowej	1 (0,1)	930	3 (0,6)	465	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
		Ciężka uropatia obturacyjna	0 (0,0)	930	3 (0,6)	465	0,05 (0,005; 0,55)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężkie zdarzenia związane ze zmęczeniem ogółem – AESI	3 (0,3)	930	1 (0,2)	465	1,50 (0,16; 14,48)	0,001 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ciężki upadek* – AESI	7 (0,8)	930	2 (0,4)	465	1,76 (0,36; 8,48)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE

\*biorąc pod uwagę, iż zdarzenie zaklasyfikowane jako upadek wymieniono w dokumencie *EMA AR 2019* jako AESI uznano, iż zdarzenie to również można zaliczyć do tej kategorii, mimo że nie wskazano tego bezpośrednio na s. 61-68 dokumentu *EMA AR 2019*

### 3.11.5. Zdarzenia niepożądane

#### 3.11.5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Według danych odciętych w czerwcu 2017 roku ogółem zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano u 86,9% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 77,4% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 31,4% chorych z grupy badanej i u 23,4% chorych z grupy kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (NNH wynosiło odpowiednio 11 i 12). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT (9,4%) niż kontrolnej (6,0%). Wartość NNH wyniosła 33. W dokumencie *EMA AR 2019* podano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania leku (15,4% vs 8,6%) oraz do redukcji dawki leku (10,1% vs 2,8%). Również w tym wypadku wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

Do najczęściej obserwowanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie ENZ+ADT i PLC+ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (40,0% vs 19,6%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (25,3% vs 20,9%) oraz zaburzenia naczyniowe ogółem (22,5% vs 12,5%).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany w obu grupach było zmęczenie. Odnotowano je ogółem u 32,6% chorych (o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia – 2,9% chorych) z grupy ENZ+ADT i 13,8% chorych (o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia – 0,6% chorych) z grupy PLC+ADT. Zarówno dla zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, jak i o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia różnice między grupami były znamienne statystycznie wskazując na korzyść grupy kontrolnej (NNH odpowiednio 5 i 50). Zgodnie z danymi z dokumentu *EMA AR 2019* zdarzenia związane ze zmęczeniem (AESI) raportowano u 41,4% chorych w grupie badanej i u 20,2% w grupie kontrolnej (parametr NNH=4).

Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem PLC+ADT odnotowano w przypadku zatrzymania moczu o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 2,2% vs 6,0% chorych), a także (wg dokumentu *EMA AR 2019*) w przypadku zaburzeń nerek (AESI) (1,7% vs 4,1%). Natomiast, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej względem badanej odnotowano w przypadku zaburzeń metabolizmu

i odżywiania ogółem (NNH=16, w tym zmniejszenia łaknienia (NNH=16)), zaburzeń układu nerwowego ogółem (NNH=11, w tym bólu głowy (NNH=20)), uderzeń gorąca (NNH=20), nadciśnienia tętniczego (NNH=14, w tym o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia – NNH=50), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem (NNH=25, w tym spadku masy ciała – NNH=25), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem (NNH=14, w tym upadku i złamania patologicznego (NNH=11)).

Poza zmęczeniem analizowanym w ramach AESI, w badaniu oceniano także inne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Istotnie statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku drugiego nowotworu pierwotnego (NNH=50), zaburzeń poznawczych i zaburzeń pamięci (NNH=33), zaburzeń uwagi (NNH=100), zawrotów głowy (NNH=20), stanu przedomdleniowego (NNH=100), MACE o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz APTC MACE (dla wszystkich trzech zdarzeń NNH=50), nadciśnienia o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia (NNH odpowiednio równe 14 i 50), a także zdarzeń związanych ze zmęczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia (NNH=50), astenii  $\geq 3$ . stopnia nasilenia (NNH=100), ospałości (NNH=100), upadku (NNH=14) i złamań (NNH=16).

Według danych zaprezentowanych w publikacji *Sternberg 2020*, w czasie 48 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 94% chorych w grupie badanej i około 82% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia odnotowano zaś u 48% chorych w grupie badanej i około 27% chorych w grupie kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (60/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (34/100 pacjento-lat). Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ , była również wyższa w grupie stosującej PLC + ADT w porównaniu z grupą ENZ + ADT i wyniosła odpowiednio 20/100 pacjento-lat i 17/100 pacjento-lat.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROSPER**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zdarzenia niepożądane</b>											
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	808 (86,9)	930	360 (77,4)	465	1,93 (1,45; 2,58)	0,09 (0,05; 0,14)	NNH=11 (7; 20)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			876 (94,2)	930	380 (81,7)	465	3,63 (2,53; 5,21)	0,12 (0,09; 0,16)	n/d	n/d
			Ogółem w czasie pierwszych 3 mies.	609 (65,5)		241 (51,8)		1,76 (1,41; 2,21)	0,14 (0,08; 0,19)	n/d	n/d
			Ogółem w czasie pierwszych 6 mies.	703 (75,6)		298 (64,1)		1,74 (1,36; 2,21)	0,12 (0,06; 0,17)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r. ^^^		≥3. stopnia nasilenia	292 (31,4)	930	109 (23,4)	465	1,49 (1,16; 1,93)	0,08 (0,03; 0,13)	NNH=12 (7; 33)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			446 (48,0)	930	126 (27,1)	465	2,48 (1,95; 3,16)	0,21 (0,16; 0,26)	n/d	n/d
		≥3. stopnia nasilenia w czasie pierwszych 3 mies.	89 (9,6)	22 (4,7)		2,13 (1,32; 3,45)		0,05 (0,02; 0,08)	n/d	n/d	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥3. stopnia nasilenia w czasie pierwszych 6 mies.	140 (15,1)		56 (12,0)		1,29 (0,93; 1,80)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku ogółem		Ogółem	930	40 (8,6)	465	1,93 (1,33; 2,79)	0,07 (0,03; 0,10)	NNH=14 (10; 33)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			158 (17,0)		41 (8,8)		2,12 (1,47; 3,04)	0,08 (0,05; 0,12)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku ogółem		Ogółem	930	13 (2,8)	465	3,91 (2,16; 7,06)	0,07 (0,05; 0,10)	NNH=14 (10; 20)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem		Ogółem	930	28 (6,0)	465	1,61 (1,04; 2,50)	0,03 (0,005; 0,06)	NNH=33 (16; 200)	TAK
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zapalenie płuc	≥3. stopnia nasilenia	10 (1,1)	930	2 (0,4)	465	2,52 (0,55; 11,53)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Drugi nowotwór pierwotny (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem) – AESI	Ogółem	27 (2,9)	930	5 (1,1)	465	2,75 (1,05; 7,19)	0,02 (0,004; 0,03)	NNH=50 (33; 250)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Drugi nowotwór pierwotny – AESI		48 (5,2)		7 (1,5)		3,56 (1,60; 7,93)	0,04 (0,02; 0,05)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból związany z przerzutami	≥3. stopnia nasilenia	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Niedokrwistość	Ogółem	31 (3,3)	930	17 (3,7)	465	0,91 (0,50; 1,66)	-0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			≥3. stopnia nasilenia	9 (1,0)	930	6 (1,3)	465	0,75 (0,26; 2,11)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Neutropenia – AESI	Ogółem	9 (1,0) <sup>#</sup>	930	1 (0,2)	465	4,53 (0,57; 35,90)	0,01 (-0,0000; 0,02)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			12 (1,3)	930	1 (0,2)	465	6,07 (0,79; 46,79)	0,01 (0,002; 0,02)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	5 (0,5)	930	1 (0,2)	465	2,51 (0,29; 21,53)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.] Data odcięcia:	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. 15.10.2019 r.	Trombocytopenia – AESI <sup>ΣΣΣ</sup>	Ogółem	12 (1,3)	930	4 (0,9)	465	1,51 (0,48; 4,70)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>											
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. 15.10.2019 r.	Obrzęk naczynioruchowy – AESI <sup>Σ</sup>	Ogółem	20 (2,2)	930	4 (0,9)	465	2,53 (0,86; 7,45)	0,01 (0,0004; 0,03)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem		89 (9,6)	930	18 (3,9)	465	2,63 (1,56; 4,42)	0,06 (0,03; 0,08)	NNH=16 (12; 33)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem	89 (9,6)	930	18 (3,9)	465	2,63 (1,56; 4,42)	0,06 (0,03; 0,08)	NNH=16 (12; 33)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			108 (11,6)		22 (4,7)		2,65 (1,65; 4,24)	0,07 (0,04; 0,10)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	1 (0,2)	465	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			4 (0,4)		2 (0,4)		1,00 (0,18; 5,48)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Obrzęk obwodowy	Ogółem	43 (4,6)	930	22 (4,7)	465	0,98 (0,58; 1,65)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											
<i>PROSPER (Hussain 2018)<sup>&amp;*</sup></i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci – AESI	Ogółem	48 (5,2)	930	9 (1,9)	465	2,76 (1,34; 5,67)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>ΔΔ</sup>			73 (7,8)		10 (2,2)		3,88 (1,98; 7,58)	0,06 (0,04; 0,08)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)<sup>&amp;*</sup></i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	1 (0,1) <sup>#</sup>	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci prowadzące do zaprzestania leczenia – AESI	Ogółem	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Bezsenna	Ogółem	39 (4,2)	930	15 (3,2)	465	1,31 (0,72; 2,41)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia uwagi – AESI	Ogółem	15 (1,6)	930	1 (0,2)	465	7,61 (1,00; 57,76)	0,01 (0,005; 0,02)	NNH=100 (50; 200)	TAK



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia poznawcze – AESI	Ogółem	7 (0,8)	930	1 (0,2)	465	3,52 (0,43; 28,69)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Demencja starcza – AESI	Ogółem	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Demencja – AESI	Ogółem	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Upośledzenie umysłowe – AESI	Ogółem	0 (0,0)	930	1 (0,2)	465	0,05 (0,001; 3,18)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>											
<b>PROSPER (EMA AR 2019)</b>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem <sup>^</sup>		160 (17,2)	930	40 (8,6)	465	2,21 (1,53; 3,18)	0,09 (0,05; 0,12)	NNH=11 (8; 20)	TAK
<b>PROSPER (Hussain 2018)</b>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) – AESI	Ogółem	91 (9,8)	930	20 (4,3)	465	2,41 (1,47; 3,97)	0,05 (0,03; 0,08)	NNH=20 (12; 33)	TAK
			≥3. stopnia nasilenia	4 (0,4)		0 (0,0)		4,50 (0,56; 36,03)	0,004 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>	Zawroty głowy	Ogółem	112 (12,0)	930	27 (5,8)	465	2,22 (1,44; 3,43)	0,06 (0,03; 0,09)	n/d	n/d
			≥3. stopnia nasilenia	5 (0,5)		0 (0,0)		4,50 (0,70; 28,97)	0,01 (-0,00; 0,01)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból głowy	Ogółem	85 (9,1)	930	21 (4,5)	465	2,13 (1,30; 3,48)	0,05 (0,02; 0,07)	NNH=20 (14; 50)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			103 (11,1)		23 (4,9)		2,39 (1,50; 3,82)	0,06 (0,03; 0,09)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			4 (0,4)		0 (0,0)		4,50 (0,56; 36,03)	0,00 (-0,001; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia pamięci – AESI	Ogółem	18 (1,9)	930	4 (0,9)	465	2,27 (0,77; 6,76)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
		Udar naczyniowy mózgu niezakończony zgonem (APTC MACE) – AESI	Ogółem	18 (1,9)	930	4 (0,9)	465	2,27 (0,77; 6,76)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Stany przebiegające z niedokrwieniem mózgowo-naczyniowym – AESI	Ogółem	17 (1,8)	930	4 (0,9)	465	2,15 (0,72; 6,41)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
		Stan przedomdleniowy – AESI	Ogółem	9 (1,0)	930	0 (0,0)	465	4,52 (1,13; 18,15)	0,01 (0,003; 0,02)	NNH=100 (50; 333)	TAK
		Amnezja – AESI	Ogółem	6 (0,6)	930	1 (0,2)	465	3,01 (0,36; 25,10)	0,004 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Schorzenie naczyniowo-mózgowe przebiegające z krwotokiem – AESI	Ogółem	6 (0,6)	930	1 (0,2)	465	3,01 (0,36; 25,10)	0,004 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Demencja typu alzheimerskiego – AESI	Ogółem	2 (0,2)	930	1 (0,2)	465	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Kompresja rdzenia kręgowego	≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	1 (0,2)	465	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	PRES – AESI	Ogółem	0 (0,0) <sup>^^</sup>	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Utrata świadomości – AESI <sup>ooo</sup>	Ogółem	34 (3,7)	930	4 (0,9)	465	4,37 (1,54; 12,40)	0,03 (0,01; 0,04)	n/d	n/d
		Atak (ang. <i>seizure</i> ) – AESI		3 (0,3)		0 (0,0)		4,49 (0,41; 49,62)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia serca</b>											
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1	MACE – AESI <sup>**</sup>	Ogółem	48 (5,2)	930	13 (2,8)	465	1,89 (1,01; 3,53)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	34 (3,7)	930	8 (1,7)	465	2,17 (1,00; 4,72)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>		APTC <sup>&amp;&amp;</sup> MACE ogółem – AESI	Ogółem	39 (4,2)	930	10 (2,2)	465	1,99 (0,99; 4,03)	0,02 (0,002; 0,04)	NNH=50 (25; 500)	TAK
		Duszność	Ogółem	36 (3,9)	930	13 (2,8)	465	1,40 (0,74; 2,67)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zawał mięśnia sercowego – AESI	Ogółem	18 (1,9)	930	5 (1,1)	465	1,82 (0,67; 4,92)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
		Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (APTC MACE) – AESI	Ogółem	12 (1,3)	930	5 (1,1)	465	1,20 (0,42; 3,43)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność serca – AESI	Ogółem	15 (1,6)	930	5 (1,1)	465	1,51 (0,54; 4,18)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Choroba niedokrwienna serca – AESI <sup>o</sup>	Ogółem	60 (6,5)	930	8 (1,7)	465	3,94 (1,87; 8,31)	0,05 (0,03; 0,07)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia naczyniowe ogółem <sup>^</sup>		209 (22,5)	930	58 (12,5)	465	2,03 (1,48; 2,79)	0,10 (0,06; 0,14)	NNH=10 (7; 16)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>	Zaburzenia sercowo-naczyniowe ogółem – AESI <sup>AAA</sup>		60 (6,5)	930	11 (2,4)	465	2,85 (1,48; 5,47)	0,04 (0,02; 0,06)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Uderzenia gorąca	Ogółem	121 (13,0)	930	36 (7,7)	465	1,78 (1,21; 2,63)	0,05 (0,02; 0,09)	NNH=20 (11; 50)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			132 (14,2)		38 (8,2)		1,86 (1,27; 2,72)	0,06 (0,03; 0,09)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			1 (0,1)		0 (0,0)		4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r. ***	Nadciśnienie tętnicze – AESI	Ogółem	114 (12,3)	930	25 (5,4)	465	2,46 (1,57; 3,85)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>Δ</sup>			167 (18,0)		28 (6,0)		3,42 (2,25; 5,18)	0,12 (0,09; 0,15)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	43 (4,6)	930	11 (2,4)	465	2,00 (1,02; 3,92)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Nadciśnienie tętnicze	Ogółem	111 (11,9)	930	24 (5,2)	465	2,49 (1,58; 3,93)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			161 (17,3)		27 (5,8)		3,40 (2,22; 5,19)	0,12 (0,08; 0,15)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	≥3. stopnia nasilenia		43 (4,6)	930	10 (2,2)	465	2,21 (1,10; 4,43)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			54 (5,8)		10 (2,2)		2,80 (1,42; 5,56)	0,04 (0,02; 0,06)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Omdlenie – AESI	Ogółem	12 (1,3)	930	4 (0,9)	465	1,51 (0,48; 4,70)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	10 (1,1)	930	2 (0,4)	465	2,52 (0,55; 11,53)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Demencja naczyniowa – AESI	Ogółem	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Kaszel	Ogółem	29 (3,1)	930	15 (3,2)	465	0,97 (0,51; 1,82)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Ogółem	29 (3,1)	930	10 (2,2)	465	1,46 (0,71; 3,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Ogółem	19 (2,0)	930	5 (1,1)	465	1,92 (0,71; 5,17)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem <sup>^</sup>		235 (25,3)	930	97 (20,9)	465	1,28 (0,98; 1,68)	0,04 (-0,002; 0,09)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Nudności	Ogółem	106 (11,4)	930	40 (8,6)	465	1,37 (0,93; 2,00)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			125 (13,4)		42 (9,0)		1,56 (1,08; 2,26)			
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	3 (0,3)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,41; 49,62)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			4 (0,4)		0 (0,0)		4,50 (0,56; 36,03)			
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Biegunka	Ogółem	91 (9,8)	930	45 (9,7)	465	1,01 (0,70; 1,47)	0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			112 (12,0)		47 (10,1)		1,22 (0,85; 1,75)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS							
				n (%)	N	n (%)	N											
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	≥3. stopnia nasilenia		3 (0,3)	930	2 (0,4)	465	0,75 (0,12; 4,50)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE							
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			5 (0,5)		2 (0,4)		1,25 (0,24; 6,47)				0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaparcie	Ogółem	85 (9,1)	930	32 (6,9)	465	1,36 (0,89; 2,08)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE							
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			121 (13,0)		39 (8,4)		1,63 (1,12; 2,39)				0,05 (0,01; 0,08)	n/d	n/d				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.			≥3. stopnia nasilenia				2 (0,2)				930	2 (0,4)	465	0,50 (0,07; 3,55)	-0,002 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>							3 (0,3)					2 (0,4)		0,75 (0,12; 4,50)			
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.			Wymioty		Ogółem		21 (2,3)				930	19 (4,1)	465	0,54 (0,29; 1,02)	-0,02 (-0,04; 0,002)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>											
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia wątroby – AESI	Ogółem	11 (1,2)	930	465	9 (1,9)	0,61 (0,25; 1,47)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>Σ</sup>			16 (1,7)							
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	5 (0,5)	930	465	2 (0,4)	1,25 (0,24; 6,47)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>											
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Wysypka – AESI <sup>∞</sup>	Ogółem	38 (4,1)	930	465	13 (2,8)	1,48 (0,78; 2,81)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/d
		Skórne zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia – AESI	Ogółem	1 (0,1)			0 (0,0)	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem <sup>^</sup>		135 (14,5)	930	465	60 (12,9)	1,15 (0,83; 1,59)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe - AESI <sup>∞</sup>		315 (33,9)			107 (23,0)	1,71 (1,33; 2,21)	0,11 (0,06; 0,16)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból stawów	Ogółem	78 (8,4)	930	32 (6,9)	465	1,24 (0,81; 1,90)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			119 (12,8)		36 (7,7)		1,75 (1,18; 2,58)	0,05 (0,02; 0,08)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	1 (0,1)	930	1 (0,2)	465	0,50 (0,03; 8,00)	-0,001 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			1 (0,1)		1 (0,2)		0,50 (0,03; 8,00)	-0,001 (-0,01; 0,004)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból pleców	Ogółem	73 (7,8)	930	33 (7,1)	465	1,12 (0,73; 1,71)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			120 (12,9)		38 (8,2)		1,66 (1,13; 2,44)	0,05 (0,01; 0,08)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	1 (0,2)	465	1,00 (0,09; 11,06)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			4 (0,4)		1 (0,2)		2,00 (0,22; 17,98)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból kończyn	Ogółem	32 (2,4)	930	12 (2,6)	465	1,35 (0,69; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	≥3. stopnia nasilenia		0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE	
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból mięśniowo-szkieletowy	Ogółem	41 (4,4)	930	13 (2,8)	465	1,60 (0,85; 3,02)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ból kości	Ogółem	11 (1,2)	930	6 (1,3)	465	0,92 (0,34; 2,49)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	1 (0,1)	930	0 (0,0)	465	4,48 (0,07; 286,49)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>											
PROSPER (EMA AR 2019)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem <sup>^</sup>		62 (6,7)	930	36 (7,7)	465	0,85 (0,56; 1,30)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia nerek – AESI		16 (1,7)	930	19 (4,1)	465	0,41 (0,21; 0,81)	-0,02 (-0,04; -0,004)	NNT=50 (25; 250)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER</i> (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			14 (1,5)	930	8 (1,7)	465	0,87 (0,36; 2,10)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	n/d
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Krwimocz	Ogółem	62 (6,7)	930	36 (7,7)	465	0,85 (0,56; 1,30)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>PROSPER</i> (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			97 (10,4)		41 (8,8)		1,20 (0,82; 1,77)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	n/d
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	16 (1,7)	930	13 (2,8)	465	0,61 (0,29; 1,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER</i> (Sternberg 2020)	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			29 (3,1)		17 (3,7)		0,85 (0,46; 1,56)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	n/d
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.			Ogółem		38 (4,1)		930	30 (6,5)	465	0,62 (0,38; 1,01)
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zakażenie dróg moczowych	≥3. stopnia nasilenia	7 (0,8)	930	3 (0,6)	465	1,17 (0,30; 4,54)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER</i> (Hussain 2018)	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zatrzymanie moczu	Ogółem	20 (2,2)	930	28 (6,0)	465	0,34 (0,19; 0,62)	-0,04 (-0,06; -0,02)	NNT=25 (17; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	4 (0,4)	930	5 (1,1)	465	0,40 (0,11; 1,49)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Wodonercze	≥3. stopnia nasilenia	1 (0,1)	930	3 (0,6)	465	0,17 (0,02; 1,60)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem <sup>^</sup>		372 (40,0)	930	91 (19,6)	465	2,74 (2,10; 3,57)	0,20 (0,16; 0,25)	NNH=5 (4; 6)	TAK
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia związane ze zmęczeniem – AESI	Ogółem	385 (41,4)	930	94 (20,2)	465	2,79 (2,15; 3,62)	0,21 (0,16; 0,26)	NNH=4 (3; 6)	TAK
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	37 (4,0)	930	4 (0,9)	465	4,78 (1,69; 13,48)	0,03 (0,02; 0,05)	NNH=33 (20; 50)	TAK
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zdarzenia związane ze zmęczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia – AESI		18 (1,9)	930	1 (0,2)	465	9,16 (1,22; 68,81)	0,02 (0,01; 0,03)	NNH=50 (33; 100)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zmęczenie – AESI	Ogółem	303 (32,6)	930	64 (13,8)	465	3,03 (2,25; 4,08)	0,19 (0,14; 0,23)	NNH=5 (4; 7)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>			424 (45,6)*	930	103 (22,2)*	465	2,95 (2,28; 3,80)	0,23 (0,18; 0,28)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	27 (2,9)	930	3 (0,6)	465	4,60 (1,39; 15,26)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Zmęczenie <sup>β</sup>	Ogółem	348 (37,4)	930	73 (15,7)	465	3,21 (2,42; 4,26)	0,22 (0,17; 0,26)	n/d	n/d
			≥3. stopnia nasilenia	38 (4,1)	930	3 (0,6)	465	6,56 (2,01; 21,37)	0,03 (0,02; 0,05)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Astenia – AESI	Ogółem	82 (8,8)	930	28 (6,0)	465	1,51 (0,97; 2,35)	0,03 (-0,0003; 0,06)	n/d	NIE
			≥3. stopnia nasilenia	11 (1,2)	930	1 (0,2)	465	5,55 (0,71; 43,15)	0,01 (0,002; 0,02)	NNH=100 (50; 500)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Astenia <sup>β</sup>	Ogółem	94 (10,1)	930	32 (6,9)	465	1,52 (1,00; 2,31)	0,03 (0,002; 0,06)	n/d	n/d
			≥3. stopnia nasilenia	16 (1,7)	930	1 (0,2)	465	8,12 (1,07; 61,44)	0,02 (0,01; 0,02)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ospatość – AESI	Ogółem	14 (1,5)	930	2 (0,4)	465	3,54 (0,80; 15,63)	0,01 (0,001; 0,02)	NNH=100 (50; 1000)	TAK
		Złe samopoczucie – AESI	Ogółem	13 (1,4)	930	3 (0,6)	465	2,18 (0,62; 7,70)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	2 (0,4)	465	0,50 (0,07; 3,55)	-0,002 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem		55 (5,9)	930	7 (1,5)	465	4,11 (1,86; 9,10)	0,04 (0,03; 0,06)	NNH=25 (16; 33)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>		Spadek masy ciała	Ogółem	55 (5,9)	930	7 (1,5)	465	4,11 (1,86; 9,10)	0,04 (0,03; 0,06)	NNH=25 (16; 33)	TAK
			≥3. stopnia nasilenia	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>		Zmniejszenie liczby neutrofilii ogółem <sup>###</sup> – AESI	Ogółem	8 (0,9)	930	1 (0,2)	465	4,03 (0,50; 32,29)	0,01 (-0,0008; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby neutrofilii – AESI	Ogółem	2 (0,2)	930	0 (0,0)	465	4,49 (0,24; 84,95)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>											
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem <sup>^</sup>		106 (11,4)	930	19 (4,1)	465	3,02 (1,83; 4,99)	0,07 (0,05; 0,10)	NNH=14 (10; 20)	TAK
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Upadek i złamanie niepatologiczne	Ogółem	158 (17,0)	930	37 (8,0)	465	2,37 (1,62; 3,45)	0,09 (0,06; 0,12)	NNH=11 (8; 16)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>		ENZ+ADT		PLC+ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Upadek – AESI	Ogółem	106 (11,4)	930	19 (4,1)	465	3,02 (1,83; 4,99)	0,07 (0,05; 0,10)	NNH=14 (10; 20)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			164 (17,6)		25 (5,4)		3,77 (2,43; 5,83)	0,12 (0,09; 0,15)	n/d	n/d
<i>PROSPER (Hussain 2018)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.		≥3. stopnia nasilenia	12 (1,3)	3 (0,6)	2,01 (0,57; 7,17)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE		
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r. <sup>β</sup>	Upadek	Ogółem	164 (17,6)	930	25 (5,4)	465	3,77 (2,43; 5,83)	0,12 (0,09; 0,15)	n/d	n/d
			≥3. stopnia nasilenia	22 (2,4)		4 (0,9)		2,79 (0,96; 8,15)	0,02 (0,002; 0,03)	n/d	n/d
<i>PROSPER (EMA AR 2019)</i>	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Upadek prowadzący za zaprzestania leczenia – AESI	Ogółem	0 (0,0)	930	0 (0,0)	465	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	ENZ: 18,0; PLC: 11,1 Data odcięcia: 28.06.2017 r.	Złamania – AESI	Ogółem	104 (11,2)	930	26 (5,6)	465	2,13 (1,36; 3,32)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
<i>PROSPER (Sternberg 2020)</i>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.			168 (18,1)		29 (6,2)		3,31 (2,20; 5,00)	0,12 (0,09; 0,15)	n/d	n/d

\*w tym zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezja, choroba Alzheimera, demencja starcza, zaburzenia umysłowe i demencja naczyniowa

\*\*w tym ostry zawał mięśnia sercowego, schorzenia naczyniowo-mózgowe przebiegające z krwotokiem, stany przebiegające z niedokrwieniem mózgowo-naczyniowym i niewydolność serca; w grupie ENZ+ADT ostry zawał mięśnia sercowego odnotowano u 6 (0,6%) chorych, a u pojedynczych chorych (0,1%) odnotowano niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca i oddechu i arytmie komorową, natomiast w grupie PLC+ADT odnotowano zatrzymanie akcji serca



i niewydolność lewokomorową u pojedynczych chorych (0,2%); jak wskazali autorzy badania, w każdej z grup częstość występowania MACE była wyższa u chorych, u których występowała choroba sercowo-naczyniowa w przeszłości, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub hiperlipidemia na początku badania lub którzy byli w wieku  $\geq 75$  lat, niż u chorych bez tych cech

\*\*\*w tym wzrost ciśnienia krwi; w dokumencie *EMA AR 2019* podano, iż u 1 chorego z grupy ENZ+ADT zdarzenie wystąpiło w 4. stopniu nasilenia

^w niniejszej analizie przedstawiono dane z tabeli 27. dokumentu *EMA AR 2019*, natomiast odsetki dla zdarzeń z danych kategorii ogółem przedstawione w tekście na s. 56 tegoż dokumentu nie zgadzają się z informacjami przedstawionymi w tabeli 27., nieznana jest przyczyna rozbieżności

^^mimo że u żadnego z chorych nie odnotowano PRES, u 5 (0,5%) chorych otrzymujących ENZ+ADT zidentyfikowano "niezakaźną encefalopatię lub delirium" (3 (0,3%) chorych z delirium, 1 (0,1%) z encefalopatią i 1 (0,1%) z leukoencefalopatią)

^^^w dokumencie *EMA AR 2019* podano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w co najmniej 3. stopniu nasilenia: n/o (95% CI: 32,7; n/o) dla grupy ENZ+ADT oraz n/o (95%CI: 26,9; n/o); dane cenzorowane dla 638 (68,6%) chorych z grupy badanej i 356 (76,6%) chorych z grupy kontrolnej

#u chorego odnotowano zaburzenie umysłowe, które doprowadziło do zaprzestania stosowania leku

##według dokumentu *EMA AR 2019* zdarzenie to odnotowano u 6 (0,6%) chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

###neutropenia, obniżona liczba neutrofilii i białych krwinek

&określane także terminem MedDRA jako zaburzenia umysłowe

&&dodatkowe zdarzenia uwzględnione w obrębie MACE (zgon z powodów naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar naczyniowy mózgu niezakończony zgonem) określone przez APTC

&&&biorąc pod uwagę, iż zdarzenia oceniane w ramach AESI często były kategoriami zbiorczymi, obejmującymi także zdarzenia z różnych kategorii MedDRA, tak liczba zaburzeń z danej kategorii ogółem (np. zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem) może być mniejsza niż liczba zdarzeń ocenianych w ramach tej kategorii (np. zdarzenia związane ze zmęczeniem – AESI)

¥w tym astenia

¥¥Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe obejmowały bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, sztywność mięśniowo-szkieletową, osłabienie mięśni i skurcze mięśni

¥¥¥urazy kości i stawów

^Zdarzenia związane z nadciśnieniem obejmowały retinopatię nadciśnieniową, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie skurczowe i przełom nadciśnieniowy

^^Zdarzenia związane z zaburzeniami funkcji poznawczych i pamięci obejmowały zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezję, chorobę Alzheimera, demencję, demencję starczą, upośledzenie umysłowe i demencję naczyniową

^^^Zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmowały krwotoczne choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwienne stany naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego i niewydolność serca

^Przypadki choroby niedokrwiennej serca obejmowały zawał mięśnia sercowego i inną chorobę niedokrwinną serca

^^Wysypka obejmowała wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkową i wysypkę świądową

^^^Wydarzenia związane z utratą przytomności obejmowały omdlenie i stan przedomdleniowy

ΣObrzęk naczynioruchowy obejmował pokrzywkę, obrzęk powiek, obrzęk okołoczołowy, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk twarzy, obrzęk krtani, obrzęk gardła

ΣΣZaburzenia wątroby obejmowały niewydolność wątroby; zwłóknienie, marskość wątroby i inne stany związane z uszkodzeniem wątroby; oraz badania, oznaki i objawy zapalenia wątroby

---

ΣΣΣZdarzenia trombocytopenii obejmowały zmniejszenie liczby płytek krwi  
Pzwiązane z badanym lekiem lub nie

---

### 3.11.5.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym szczególnego zainteresowania) skorygowana o ekspozycję na lek

Dane przedstawione w tabeli poniżej wskazują, że liczba zdarzeń niepożądanych (w tym szczególnego zainteresowania) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w badaniu *PROSPER* była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym szczególnego zainteresowania) skorygowana o ekspozycję na lek na podstawie badania *PROSPER*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT	
			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**</b>						
<i>PROSPER</i> (Sternberg 2020)	48 mies. Data odjęcia: 15.10.2019 r.	Zmęczenie**	19	930	17	465
		Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe***	18		23	
		Złamania^	9		5	
		Nadciśnienie^^	7		5	
		Upadek	9		4	
		Upośledzenie funkcji poznawczych i pamięci^^^	3		2	
		Choroba sercowo-naczyniowa#	3		2	
		Choroba niedokrwienności serca##	3		1	
		Kolejny nowotwór pierwotny	2		1	
		Wysypka###	2		2	
		Utrata świadomości◇	1		1	
		Obrzęk naczyńioruchowy◇◇	1		1	
		Zaburzenia wątroby◇◇◇	1		3	
		Zaburzenia nerek	1		2	
Trombocytopenia**	1	1				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	ENZ+ADT		PLC+ADT	
			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N
		Neutropenia	1		<1	
		Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	<1		0	
		Napad	<1		0	
		PRES	0		0	
<b>Zdarzenia niepożądane **</b>						
<b>PROSPER (Sternberg 2020)</b>	48 mies. Data odcięcia: 15.10.2019 r.	Zmęczenie	14	930	12	465
		Upadek	9		4	
		Nadciśnienie	7		5	
		Nudności	6		7	
		Uderzenia gorąca	6		6	
		Zaparcia	5		6	
		Ból pleców	5		6	
		Biegunka	5		9	
		Krwimocz	5		8	
		Ból stawów	5		6	
		Zawroty głowy	5		5	
		Zmniejszone łaknienie	5		4	
		Ból głowy	4		4	
		Astenia	4		5	

\*niezależnie od związku z badanym lekiem

‡całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji wyniosła 2613,41 w grupie ENZ i 634,45 w grupie PLC. Ekspozycja na częstość zdarzeń jest obliczana jako 100 x (liczba zdarzeń) / całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji w grupie

\*\*w tym astenia

\*\*\*obejmuje bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, sztywność mięśniowo-szkieletową, osłabienie mięśni i skurcze mięśni

^w tym uszkodzenie kości i stawów

^^obejmuje retinopatię nadciśnieniową, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie skurczowe i przełom nadciśnieniowy

^^^obejmuje zaburzenia uwagi, zaburzenia poznawcze, amnezję, chorobę Alzheimera, demencję, demencję starczą, upośledzenie umysłowe i demencję naczyniową

#Obejmuje krwotoczne choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwiennie choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego i niewydolność serca

##w tym zawał mięśnia sercowego i inna choroba niedokrwienna serca

###w tym wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa i wysypka świądowa

◇w tym omdlenie i stan przedomdleniowy

◇◇obejmuje obrzęk twarzy, pokrzywkę, obrzęk powiek, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk twarzy, obrzęk krtani, obrzęk gardła

◇◇◇obejmuje niewydolność wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby oraz inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, zapalenie wątroby oraz oznaki i objawy związane z wątrobą

⚠️obniżenie liczby płytek krwi

### 3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted text]

[Redacted text] Biorąc pod uwagę, iż wskazanie dla ENZ dot. terapii chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka zostało zarejestrowane pod koniec 2018 r., tak w celu uzupełnienia informacji dotyczących także tej populacji chorych, przedstawiono także dane z dokumentu *EMA AR 2019*.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

**EMA AR 2019**

W dokumencie *EMA AR 2019* przedstawiono wnioski płynące z badania *PROSPER* przeprowadzonego u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka. Wskazano, że terapia ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT znamienne statystycznie poprawia MFS oraz wpływa korzystnie na większość ocenianych w badaniu drugorzędowych punktów końcowych, takich

jak m.in. czas do progresji PSA, czy czas do pierwszego zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki dot. OS były niedojrzałe w momencie analizy, dlatego nie można jednoznacznie wyciągnąć wniosków dot. wpływu ENZ na ten punkt końcowy. Enzalutamid był dobrze tolerowany przez chorych. Odsetek chorych, którzy zaprzestali terapii oraz u których konieczna była modyfikacja dawki był stosunkowo niski. Profil bezpieczeństwa enzalutamidu był zgodny z dotąd poznanym. Nie stwierdzono większych różnic w porównaniu z poprzednimi badaniami klinicznymi pod względem częstości występowania i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na niepewny wpływ ENZ na OS podczas długoterminowej terapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zalecił Podmiotowi odpowiedzialnemu przedstawienie wyników porejestacyjnego badania skuteczności (ang. *post-authorisation efficacy study*) w celu oceny długoterminowego wpływu enzalutamidu na przeżycie całkowite i istotne drugorzędowe punkty końcowe u dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów wysokiego ryzyka. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki skuteczności z badania *PROSPER*.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xtandi™ u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka oceniono jako korzystny.**

### 3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa enzalutamidu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Xtandi™;
- ⊕ 11 komunikatów PRAC (*PRAC 2014, PRAC 2014a, PRAC 2014b, PRAC 2015, PRAC 2015a, PRAC 2016, PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b*);
- ⊕ *FDA Xtandi™ label 2019*;
- ⊕ *FDA 2020*;
- ⊕ dane ze strony internetowej ADRReports;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC.

Należy mieć na uwadze, że informacje przedstawione poniżej dotyczą zastosowania leku Xtandi™ niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować nie tylko dorosłych chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, lecz także chorych na przerzutowego CRPC, u których nie

występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia ADT, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana oraz chorych z progresją choroby podczas/po terapii docetakselem.

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

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

##### Ryzyko napadu drgawkowego

Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych. Decyzję o kontynuowaniu leczenia chorych, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

##### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

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

##### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt leczniczy Xtandi™ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez



---

CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.

#### Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączone chorych z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), chorych z niewydolnością serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła  $\geq 45\%$ , chorych z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi™ tym chorym.

#### Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u chorych przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi™ należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes*.

#### Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xtandi™ w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego

---

---

wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

#### Substancje pomocnicze

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

#### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła.

### **3.13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, złamania i nadciśnienie tętnicze. Inne ważne działania niepożądane obejmują upadek, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię. Napad drgawkowy wystąpił u 0,4% chorych leczonych enzalutamidem, u 0,1% chorych otrzymujących placebo i u 0,3% chorych leczonych bikalutamidem. U chorych leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane, które odnotowano bardzo często opatrzone odpowiednimi kodami ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych).

---

**Tabela 37.**

**Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Xtandi™**

Enzalutamid		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła	Częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Omamy wzrokowe	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg	Często
	Zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe**	Niezbyt często
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Częstość nieznana*
Zaburzenia serca	Choroba niedokrwienna serca***	Często
	Wydłużenie odstępu QT	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (R23.2), nadciśnienie (I15)	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry, świąd	Często
	Wysypka	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania <sup>^</sup> (T02.9)	Bardzo często
	Ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zmęczenie (R53)	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Często

\*zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

\*\*na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ (ang. *standardized MedDRA query* – standardowe zapytanie MedDRA) „Drgawki”, obejmującego napad padaczkowy, napad typu „*grand mal*”, złożone napady częściowe, napady częściowe i stan padaczkowy. Obejmuje to rzadkie przypadki napadów padaczkowych z powikłaniami prowadzącymi do zgonu

\*\*\*na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ „Zawał mięśnia sercowego” i „Inna niedokrwienna choroba serca”, w tym następujących terminów preferowanych zaobserwowanych u co najmniej dwóch pacjentów w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy: dławica piersiowa, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego i miażdżycza tętnic wieńcowych

<sup>^</sup>obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Xtandi™* oraz *Klasyfikacja ICD-10*

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 13 (0,4%) chorych spośród 3 179 chorych leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u jednego (0,1%) chorego otrzymującego placebo i u jednego (0,3%) chorego, któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono chorych, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W jednoramiennym badaniu *UPWARD*<sup>37</sup> oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 (2,2%) z 366 chorych leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego, że jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

### Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 2,5% chorych leczonych enzalutamidem w połączeniu z ADT w porównaniu z 1,3% chorych otrzymujących placebo w połączeniu z ADT.

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

W 3 dokumentach PRAC z 2014 roku zwracano uwagę na przypadki bólu mięśni u chorych stosujących lek Xtandi™. Ból mięśni dotyczył 33 przypadków raportowanych w bazie EudraVigilance. Komisja zdecydowała o przedstawieniu przez podmiot odpowiedzialny

---

<sup>37</sup> badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*Slovin 2018*]


informacji na temat innych przypadków bólu mięśni raportowanych podczas badań klinicznych i odnalezionych w literaturze. Podkreślono także, iż skurcze mięśni, drżenie mięśni, a także osłabienie mięśni mogą być również objawami pochodzenia neurologicznego, przez co zdarzenia te także powinny być wzięte pod uwagę rozpatrując zdarzenia związane z bólem mięśni [PRAC 2014]. W odpowiedzi na prośbę PRAC, podmiot odpowiedzialny przedstawił wymagane informacje, z których wynikało, iż niektóre zidentyfikowane przypadki występowania bólu mięśni, skurczu mięśni, osłabienia mięśni, czy bólu pleców były wiarygodnie skojarzone czasowo ze stosowaniem ENZ. PRAC zalecił aktualizację ChPL w odniesieniu do raportowanych zdarzeń oraz zwrócił uwagę na konieczność uwzględnienia przypadków rhabdomyolizy w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa ENZ [PRAC 2014a, PRAC 2014b]. Ostatecznie informacje dot. bólu mięśni i powiązanych zdarzeń zostały uwzględnione w *ChPL Xtandi™*.

Z kolei w 3 dokumentach z 2016 [PRAC 2016] i 2017 roku [PRAC 2017, PRAC 2017a] zwrócono uwagę na ryzyko hepatotoksyczności podczas stosowania ENZ u chorych. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnej oceny leku pod kątem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia, dlatego też komisja uznała, że należy ocenić przypadki hepatotoksyczności w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa leku oraz zaproponować zmiany w zapisach dot. informacji na temat produktu leczniczego. Dane dot. dawkowania, czy specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania ENZ u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby uwzględniono w aktualnym *ChPL Xtandi™*.

Dwa dokumenty PRAC z 2015 roku dotyczyły ewaluacji procedury PSUSA (ang. *Periodic Safety Update Report single assessment* – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie). W obu dokumentach stosunek korzyści do ryzyka ENZ oceniono jako pozytywny. W publikacji PRAC 2015 zwrócono uwagę na konieczność aktualizacji informacji na temat raportowanych reakcji nadwrażliwości o nieznannej częstości występowania, takich jak: wysypka, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk krtani, nudności oraz wymioty. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć szczegółowe informacje na temat 7 przypadków chorych z badania CRPC2 (*AFFIRM*<sup>38</sup>), u których zaobserwowano trombocytopenię, dostarczyć dane dotyczące bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii skojarzonych z badań obserwacyjnych oraz dane dotyczące występowania obrzęku

---

<sup>38</sup> badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*ChPL Xtandi™*]

obwodowego, astenii oraz zmęczenia, wraz z propozycją zmian w zapisach ChPL. Co więcej podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dane na temat terapii skojarzonych opartych na zastosowaniu antagonistów androgenów (antagonistów GnRH) z doustnymi antyandrogenami w celu weryfikacji wystąpienia ryzyka ostrego uszkodzenia nerek. W dokumencie *PRAC 2015a* zwrócono uwagę na konieczność uaktualnienia informacji o produkcie leczniczym na temat występowania w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych o nieznannej częstości takich jak trombocytopenia oraz biegunka. Co więcej zalecono uwzględnienie w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa szczegółów dotyczących przypadków przedawkowania leku (w tym zaproponowanie zapisu w informacji produktu leczniczego). Zlecono również wykonanie przez podmiot odpowiedzialny zestawienia przypadków występowania zaburzeń związanych z niedokrwinną chorobą wieńcową oraz depresji / depresji z myślami samobójczymi oraz samobójstw, wraz z aktualizacją planu zarządzania ryzykiem na temat potencjalnego ryzyka ich wystąpienia, a także dostarczenia przeglądu nowych przypadków skórnych zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. Ponadto zgodnie z wymaganiami zalecono zmienić częstość dostarczania dokumentu PSUR z 6-miesiący na okres jednego roku. 

Zidentyfikowano również 3 dokumenty PRAC z 2018 roku zawierające informacje dla ENZ związane z koniecznością uaktualnienia ChPL Xtandi™ oraz ulotki do leku. Aktualizacja powinna dotyczyć dodania nowego wskazania: leczenie opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego. Co więcej zalecono aktualizację *ChPL Xtandi™* o informacje na temat występowania drgawek i wpływu na prowadzenie pojazdów oraz o dane z badań *PROSPER*, *STRIVE*<sup>39</sup> i *PREVAIL*<sup>40</sup>.

### **3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019**

W dokumencie z 2019 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enzalutamidu:

<sup>39</sup> badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. porównania ENZ względem bikalutamidu [*ChPL Xtandi™*]

<sup>40</sup> badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*ChPL Xtandi™*]

- ⊕ drgawki: raportowane u 0,5% chorych w 7 badaniach klinicznych. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia;
- ⊕ PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES;
- ⊕ nadwrażliwość: obserwowano w 7 badaniach klinicznych (w tym obrzęk twarzy (0,5%), języka (0,1%) lub warg (0,1%)). Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia nadwrażliwości;
- ⊕ choroba niedokrwienna serca: w 4 badaniach klinicznych zdarzenie obserwowano u 2,9% stosujących ENZ. Wymagane jest dostosowanie terapii do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przerwanie leczenia ENZ w przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia;
- ⊕ upadki i złamania: odnotowano je odpowiednio u 11% i 10% chorych leczonych ENZ. Należy ocenić ryzyko złamań i upadków u chorego, a także wdrożyć terapię celowaną na kości zgodnie z wytycznymi klinicznymi;
- ⊕ toksyczny wpływ na płód: ENZ może prowadzić do uszkodzenia płodu i utraty ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym.

Jako najczęściej raportowane ( $\geq 10\%$  chorych) zdarzenia niepożądane podczas stosowania ENZ ( $\geq 2\%$  względem chorych stosujących PLC) wymieniono: astenie/zmęczenie, ból pleców, uderzenia gorąca, zaparcia, ból stawów, zmniejszenie łaknienia, biegunkę, nadciśnienie.

### **3.13.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikacie FDA 2020**

W komunikacie opublikowanym w maju 2020 roku wskazano, że stosowanie leku Xtandi™ może być związane z wystąpieniem skórnych reakcji niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

### **3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Xtandi™. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku**



**z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 21 listopada 2020 r.

**Tabela 38.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 468
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<b>4 593</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	488
Zaburzenia układu immunologicznego	113
Zaburzenia endokrynologiczne	45
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 692
Zaburzenia psychiczne	1 389
Zaburzenia układu nerwowego	<b>3 757</b>
Zaburzenia w obrębie oka	414
Zaburzenia ucha i błędnika	198
Zaburzenia serca	899
Zaburzenia naczyniowe	1 199
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 330
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>3 191</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	214
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	929
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 991
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	814
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	152
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	10
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>10 438</b>
Badania diagnostyczne	<b>3 036</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>3 098</b>
Uwarunkowania społeczne	143
Procedury medyczne i chirurgiczne	933
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	304



Wśród chorych najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.

### 3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Xtandi™. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 591
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<b>5 141</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	706
Zaburzenia układu immunologicznego	223
Zaburzenia endokrynologiczne	59
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 445
Zaburzenia psychiczne	3 395
Zaburzenia układu nerwowego	<b>8 780</b>
Zaburzenia w obrębie oka	1 032
Zaburzenia ucha i błędnika	521
Zaburzenia serca	1 324
Zaburzenia naczyniowe	3 334
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 796

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	8 686
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	282
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 515
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 688
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 574
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	414
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	17
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 664
Badania diagnostyczne	6 487
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6 749
Uwarunkowania społeczne	242
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 061
Kwestie związane z produktem	896

U chorych leczonych lekiem Xtandi™ najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

## 4. Ograniczenia

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

- ⊕ nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;
- ⊕ odnalezione przeglądy systematyczne mogą nie uwzględniać wszystkich danych dla ENZ, gdyż wyszukiwanie baz we włączonych opracowaniach wtórnych przeprowadzono w większości w 2018 lub 2019 roku (w przypadku analizowanych przeglądów systematycznych przeszukiwanie baz przeprowadzono najpóźniej w sierpniu 2020 roku);

⊕



- ⊕ kryteria włączenia do badania *PROSPER* obejmowały chorych bez stwierdzonych przerzutów, natomiast wśród włączonych do badania chorych u 2,6% odnotowano przerzuty choroby. Jednakże, w odniesieniu do analizy MFS (także analizy wrażliwości), chorzy ci zostali cenzurowani w momencie randomizacji, ponadto jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2019*, tak niewielki odsetek chorych nie miałby znacznego wpływu na zmianę uzyskanych wyników;
- ⊕ chorzy, u których w badaniu *PROSPER* wystąpiła progresja podczas stosowania badanego leku, mogli otrzymać terapię drugiego rzutu. Według danych z publikacji *Sternberg 2020* (data odcięcia: 15.10.2019 r.) ok. 33% chorych z grupy badanej i ok. 65% chorych z grupy kontrolnej otrzymało co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową po przerwaniu leczenia. Spośród najczęściej otrzymywanych przez chorych terapii, docetaksel i octan abirateronu mogą wpływać korzystnie na OS. Jednakże należy podkreślić, iż w czasie analizy końcowej OS leki te otrzymywał większy odsetek chorych z ramienia PLC niż ENZ. Nie można natomiast wykluczyć potencjalnego wpływu jakichkolwiek terapii otrzymanych po przerwaniu leczenia ENZ/PLC na OS;
- ⊕ występowanie charakterystycznych dla ENZ działań niepożądanych w badaniu *PROSPER* mogło wpłynąć na zaślepienie, ze względu na możliwą identyfikację stosowanej interwencji przez niektórych chorych, czy personelu badawczego. Jednakże jest to spodziewane ograniczenie w badaniach zaślepionych z PLC, zatem można wnioskować, iż nie wpływa ono istotnie na uzyskane wyniki. Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej;
- ⊕ w niniejszej analizie przedstawiono dane z tabeli 27. dokumentu *EMA AR 2019*, natomiast odsetki dla zdarzeń z danych kategorii ogółem przedstawione w tekście na s. 56 tegoż dokumentu nie zgadzają się z informacjami przedstawionymi w tabeli 27. (nieznana jest przyczyna rozbieżności), dlatego wyniki te należy traktować z ostrożnością.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

**Ocena skuteczności ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego**

**Na podstawie badania *PROSPER* wykazano, iż ENZ wraz z kontynuacją terapii ADT wykazuje wyższą skuteczność niż PLC+ADT w stosunku do większości ocenianych punktów końcowych.**

W grupie chorych stosujących enzalutamid wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 71%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu** bez oznak progresji radiograficznej w porównaniu z grupą kontrolną (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu). Opóźnienie wystąpienia przerzutów o 21,9 miesiąca (obserwowana różnica w medianie MFS pomiędzy grupą ENZ+ADT (36,6 mies.) i PLC+ADT (14,7 mies.)) wiąże się z opóźnieniem pojawienia się objawów i spadku jakości życia oraz wydłużeniem czasu koniecznego do wdrożenia kolejnego leczenia w przypadku pojawienia się przerzutów, a więc wynik ten można uznać za **istotny klinicznie**. Spójne wyniki dotyczące MFS uzyskano również we wszystkich podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na PSADT, region geograficzny, wiek, stan sprawności w skali ECOG na początku badania, wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, wartość PSA / LDH / hemoglobiny na początku badania, czy stosowanie leków działających na kości na początku badania. Również **odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia oceniane w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej w porównaniu z kontrolną**. Większość zdarzeń ocenianych w ramach progresji radiograficznej (nowe przerzuty do kości i/lub tkanek miękkich) obserwowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych stosujących ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT. Mimo, że zgon bez oznak progresji radiograficznej wystąpił znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, tak odsetek ten był niewielki (3,4% vs 0,9%), a chorzy, u których odnotowano to zdarzenie byli w starszym wieku. Ma istotne znaczenie, biorąc pod uwagę, że wiek stanowi ważny czynnik prognostyczny w raku prostaty. W badaniu *PROSPER* wykazano także, iż **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego MFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej**.

Czas przeżycia całkowitego oceniono w dwóch zaplanowanych analizach śródkresowych oraz w ramach analizy końcowej. Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje że zastosowanie ENZ jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki analiz w podgrupach wskazują na istotnie mniejsze ryzyko zgonu w grupie badanej niż w kontrolnej m.in. w przypadku chorych z krajów Unii Europejskiej, chorych w wieku  $\leq$  mediany w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stan

---

sprawności w skali ECOG wynosił 0 w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których PSADT w chwili rozpoczęcia badania wynosił <6 mies. czy chorych u których całkowity wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania wynosił ≤7.

W czasie 48 miesięcy obserwacji zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Biorąc pod uwagę przyczynę zgonu, zgon związany z rakiem gruczołu krokowego również odnotowano w badaniu istotnie rzadziej w grupie badanej (19%) niż w grupie kontrolnej (29%). **Prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.**

W grupie enzalutamidu wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 93%) ryzyka progresji PSA** w porównaniu z placebo. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej. **Odsetek chorych z progresją PSA był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej** w porównaniu z PLC+ADT. Niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji (NNT=3). Również **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego braku progresji PSA było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.**

**Odpowiedź PSA** definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o ≥50%, ≥90% lub do poziomu niewykrywalnego występowała **istotnie statystycznie częściej w grupie badanej** niż kontrolnej. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji (odpowiednio 2, 2 i 10). Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, iż wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o ≥50% względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem.

W grupie badanej wykazano **znamienne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego** w porównaniu z PLC+ADT. Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego podczas pierwszej analizy śródkresowej wyniosła 39,6 miesiąca w grupie ENZ+ADT w porównaniu z 17,7 miesiąca w grupie PLC+ADT. Wyniki drugiej analizy śródkresowej również wskazują na znamienne statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej. Dane przedstawione dla 48 miesięcy obserwacji wskazują że w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,29 (95% CI: 0,25; 0,35).

---

Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wyniosła 66,7 miesięcy w grupie badanej i jedynie 19,1 miesięcy w grupie kontrolnej.

**Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe był istotnie statystycznie wyższy w grupie kontrolnej** niż badanej (pierwsza i druga analiza śródkresowa). Spośród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC, znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z grupy kontrolnej w porównaniu z grupą badaną zastosował  $\geq 1$  nową terapię przeciwnowotworową po zaprzestaniu terapii analizowanymi lekami (65% vs 33% - analiza końcowa). Z kolei ocena terapii zastosowanych u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ENZ lub PLC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy ENZ+ADT – w przypadku większości analizowanych terapii, zastosowano je znamienne statystycznie częściej w grupie PLC+ADT. W badaniu *PROSPER* wykazano także, iż **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej**.

**Ocena czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej wskazała na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej**. Mediana nie została osiągnięta w grupie badanej, zarówno dla pierwszej i drugiej analizy śródkresowej jak i dla analizy końcowej, natomiast w grupie PLC+ADT wynosiła ona odpowiednio 39,7 i 45,4 mies. dla pierwszej i drugiej analizy śródkresowej. **Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano chemioterapię cytotoksyczną był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej** niż w kontrolnej (wyniki dla pierwszej i drugiej analizy śródkresowej), **podobnie jak prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej**, które także było wyższe w grupie ENZ+ADT niż PLC+ADT.

Na podstawie badania *PROSPER* wykazano, że **ENZ nie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych na nmCRPC**. Mediana czasu do degradacji łącznego wyniku FACT-P, definiowanej jako zmniejszenie łącznego wyniku o  $\geq 10$  punktów względem wartości początkowej była taka sama w obu grupach i wynosiła 11,1 miesiąca. Analiza czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P wykazała znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny podskal kwestionariusza FACT-P takich jak: samopoczucie emocjonalne, podskala dla raka prostaty oraz dla wyniku ogólnego. W odniesieniu do analizy czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 odnotowano znamienne statystycznie przewagę



grupy badanej nad kontrolną w przypadku oceny objawów i funkcjonowania jelit oraz objawów i problemów związanych z układem moczowym. Natomiast w przypadku oceny objawów związanych z leczeniem hormonalnym mediana była istotnie statystycznie dłuższa w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą ENZ+ADT. Z kolei, mediana czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L na podstawie skali VAS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami w ocenie częstości występowania degradacji łącznego wyniku FACT-P. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P utrzymywała się na stabilnym poziomie w obu grupach w czasie 97-tygodniowego okresu obserwacji. Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w odniesieniu do oceny samopoczucia społecznego. W czasie 97 tygodni badania nie odnotowano znamienych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do oceny łącznego wyniku FACT-P, jednak istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem grupy kontrolnej zaobserwowano w 81. tygodniu badania. Znamienne statystycznie, jednak nie klinicznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku oceny zmian w objawach związanych z leczeniem hormonalnym na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-PR25. Ocena zmian w objawach i problemach związanych z układem moczowym wykazała różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść ENZ+ADT w 49., 65. i 81. tygodniu badania, natomiast nie w 97. tygodniu badania. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny objawów i funkcjonowania jelit. W 97. tygodniu badania *PROSPER* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dot. zmian w ocenie EQ-VAS, jednak znamienne statystycznie różnice wskazujące na przewagę terapii ENZ+ADT nad PLC+ADT zaobserwowano w 33., 65. i 81. tygodniu badania.

**Ocena czasu przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu związanego z chorobą wykazała istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT nad PLC+ADT.** Mediany wynosiły 39,6 mies. w grupie badanej i 38,9 mies. w grupie kontrolnej. Również w przypadku oceny **czasu przeżycia wolnego od chemioterapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny** wykazano, iż różnica między grupami była znamieną statystycznie, wskazując na korzyść grupy badanej w porównaniu z kontrolną (mediana 38,1 mies. vs 34,0 mies.). Według danych zaprezentowanych dla 48 miesięcy obserwacji mediana czasu przeżycia wolnego od chemioterapii wynosiła 58,3 miesiąca w grupie badanej i 41,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Parametr HR wyniósł 0,62 (0,52; 0,72).

Także **rozpoczęcie pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgon związany z chorobą lub z jakiegokolwiek przyczyny raportowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych z grupy ENZ+ADT** w porównaniu z chorymi stosującymi PLC+ADT.

**Mediana czasu do wystąpienia progresji bólu** określona na podstawie pytania 3., w którym chory miał ocenić ból, zaznaczając pole obok numeru, który najlepiej opisuje ból w najgorszym okresie ostatnich 24 godzin w kwestionariuszu BPI-SF, wyniosła 18,5 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 18,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie między grupami. Z kolei ocena czasu do pierwszej potwierdzonej progresji bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF w odniesieniu do stopnia nasilenia bólu wykazała znamienne statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną. **Częstość występowania progresji bólu** na podstawie kwestionariusza BPI-SF (wzrost o co najmniej 2 punkty) w grupie ENZ+ADT nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. Natomiast **prawdopodobieństwo rocznego oraz 2-letniego braku wystąpienia progresji bólu było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej**. Jedynie 3-letnie prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu było nieznacznie wyższe w grupie kontrolnej niż badanej. Różnice między grupami w odniesieniu do **zmian wyników dot. oceny poszczególnych domen kwestionariusza BPI-SF** (pytanie 3., stopień nasilenia bólu oraz wpływ bólu na życie codzienne) także nie były znamienne statystycznie.

### **Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs PLC+ADT na podstawie badania eksperymentalnego**

**Analiza bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem PLC+ADT wykonana na podstawie badania PROSPER wykazała, iż profil bezpieczeństwa ENZ jest akceptowalny.**

Jak wskazali autorzy publikacji *Hussain 2018* **zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** obserwowano istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy badanej (3,4% chorych) niż z grupy kontrolnej (0,6% chorych). Co istotne, zdarzenia te odnotowano głównie u starszych chorych, obciążonych chorobami współistniejącymi. Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem prowadzących do zgonu** była niewielka i zbliżona w obu grupach (0,2% w grupie ENZ+ADT i 0,0% w grupie PLC+ADT), a różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* w badaniu *PROSPER* zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 5,5% chorych w grupie badanej i 0,6% chorych w grupie



kontrolnej. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń prowadzących do zgonu u chorych w grupie badanej najczęściej występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe (1,5%), drugi nowotwór pierwotny (0,8% chorych) i nagły zgon oraz udar mózgu (po 0,4% chorych).

Chociaż zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej, należy interpretować wyniki w kontekście czasu leczenia, dla którego mediana w przypadku enzalutamidu była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (tj. 33,9 mies. vs 14,2 miesiąca). Częstość zdarzeń prowadzących do zgonu w przeliczeniu na pacjento-lata jest zbliżona w grupie ENZ + ADT i PLC + ADT (2 vs <1). Należy również zauważyć, że zdarzenia sercowo naczyniowe prowadzące do zgonu wystąpiły u chorych, u których stwierdzono w wywiadzie istotną chorobę sercowo-naczyniową. Ponadto żadne z tych zdarzeń nie zostało określone przez badacza jako związane z badanym lekiem.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** wystąpiły ogółem u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach – u 3,4% chorych z grupy badanej i 2,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

**Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** raportowano natomiast u 62,5% chorych w grupie ENZ+ADT i u 45,4% chorych w grupie PLC+ADT (zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 12,2% i 5,4% chorych). Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. W grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT istotnie statystycznie częściej odnotowano występowanie zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem oraz zdarzeń takich jak zmęczenie, uderzenia gorąca, zmniejszone łaknienie, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, ból głowy, spadek masy ciała, zaburzenia poznawcze i zaburzenia pamięci oraz zaburzenia smaku.

Według danych przedstawionych w publikacji *Hussain 2018* **ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u 24,3% chorych z grupy badanej i 18,3% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie wskazując na korzyść PLC+ADT. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla poszczególnych kategorii zaburzeń, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej raportowano wyłącznie w ocenie ciężkich zaburzeń serca ogółem, ciężkich MACE, ciężkiego zawału mięśnia sercowego i ciężkiej niewydolności serca. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach. Według danych dostępnych dla 48 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 40% chorych w grupie

badanej i u 21,5% chorych w grupie kontrolnej. Jak wspomniano jednak wcześniej wyniki nie powinny być interpretowane w oderwaniu od okresu obserwacji, który był znacznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (16/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (14/100 pacjento-lat).

Według danych odciętych w czerwcu 2017 roku **zdarzenia niepożądane** o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano ogółem u 86,9% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 77,4% chorych z grupy PLC+ADT, natomiast zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 31,4% chorych z grupy badanej i u 23,4% chorych z grupy kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ogółem wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT (9,4%) niż kontrolnej (6,0%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania leku (15,4% vs 8,6%) oraz do redukcji dawki leku (10,1% vs 2,8%) również wskazała na wyniki istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

Do najczęściej obserwowanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie ENZ+ADT i PLC+ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit ogółem oraz zaburzenia naczyniowe ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim w obu grupach było zmęczenie (AESI). Zarówno dla zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, jak i o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia różnice między grupami były znamienne statystycznie wskazując na korzyść grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ+ADT względem PLC+ADT odnotowano w przypadku zatrzymania moczu o dowolnym stopniu nasilenia, a także w przypadku zaburzenia nerek (AESI). Natomiast, znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy kontrolnej względem badanej odnotowano w przypadku zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem (w tym zmniejszenia łaknienia), zaburzeń układu nerwowego ogółem (w tym bólu głowy), uderzeń gorąca, nadciśnienia tętniczego (w tym o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym spadku masy ciała), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem (w tym upadku i złamania patologicznego).

Poza zmęczeniem analizowanym w ramach AESI, w badaniu oceniano także inne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Istotnie statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano w przypadku drugiego nowotworu pierwotnego, zaburzeń poznawczych i zaburzeń pamięci, zaburzeń uwagi, zawrotów głowy,

stanu przedomdleniowego, MACE o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz APTC MACE, nadciśnienia o dowolnym i co najmniej 3. stopniu nasilenia, a także zdarzeń związanych ze zmęczeniem prowadzących do zaprzestania leczenia, astenii  $\geq 3$ . stopnia nasilenia, ospałości, upadku i złamań.

Według danych zaprezentowanych w publikacji *Sternberg 2020*, w czasie 48 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94% chorych w grupie badanej i około 82% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia odnotowano zaś u 48% chorych w grupie badanej i 27% chorych w grupie kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję na lek, była wyższa w grupie kontrolnej (60/100 pacjento-lat) niż w grupie badanej (34/100 pacjento-lat). Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ , była również wyższa w grupie stosującej PLC + ADT w porównaniu z grupą ENZ + ADT i wyniosła odpowiednio 20/100 pacjento-lat i 17/100 pacjento-lat.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania leku Xtandi™ niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować nie tylko dorosłych chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, lecz także chorych na przerzutowego CRPC, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia ADT, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana oraz chorych z progresją choroby podczas/po terapii docetakselem.

W komunikatach PRAC zwrócono m.in. uwagę, iż stosowanie ENZ może powodować wystąpienie bólu mięśni i tym podobnych zdarzeń, reakcji nadwrażliwości, trombocytopenii, astenii, zmęczenia oraz biegunki, a także może być związane z ryzykiem hepatotoksyczności. Powyższe informacje zostały umieszczone w aktualnym *ChPL Xtandi™*. Na podstawie zaleceń przedstawionych w komunikatach PRAC można przypuszczać, że bezpieczeństwo stosowania ENZ będzie w przyszłości monitorowane jeszcze dokładniej, co pozwoli na uniknięcie wystąpienia wielu działań niepożądanych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Xtandi™* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami drgawek lub z ryzykiem ich wystąpienia, czy możliwości wystąpienia PRES podczas terapii ENZ. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały

m.in.: astenię i zmęczenie, uderzenia gorąca, złamania, czy nadciśnienie tętnicze, a więc obejmowały te same działania, które odnotowano we włączonym do analizy badaniu.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badania *PROSPER* i wskazują, iż terapia ENZ związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] na podstawie dokumentu *EMA AR 2019*, w którym przedstawiono wnioski płynące z badania *PROSPER* przeprowadzonego u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

## Wnioski

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Choroba ta powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Progresja choroby ze stadium CRPC bez przerzutów do wykrywalnego przerzutowego CRPC jest zdarzeniem istotnym klinicznie i często wiąże się z wystąpieniem bólu, zmęczenia, osłabienia, obciążeniem psychicznym i obniżeniem jakości życia chorych. Biorąc pod uwagę, iż dostępne obecnie opcje terapeutyczne w leczeniu chorych na nmCRPC są ograniczone, zazwyczaj polegają na obserwacji i kontynuacji dotychczas stosowanej ADT, tak można stwierdzić, iż w populacji tej istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba kliniczna wdrożenia skutecznych i bezpiecznych terapii, które powstrzymają progresję choroby.

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Terapia ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Lek ten ma ugruntowaną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych na CRPC z przerzutami przed lub po zastosowaniu chemioterapii, gdzie stosowany jest już od dłuższego czasu, także w praktyce klinicznej w Polsce.

Na podstawie przeprowadzonego w niniejszej analizie porównania ENZ+ADT względem PLC+ATD u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka można stwierdzić, iż terapia z zastosowaniem enzalutamidu pozwala istotnie statycznie i klinicznie wydłużyć czas przeżycia wolnego od przerzutów choroby. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji PSA i czas do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki analizy końcowej dla OS wskazują na korzystny wpływ terapii ENZ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu. Obserwowane zdarzenia niepożądane są znane i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ, a stosunek korzyści do ryzyka uznano za korzystny.

**W związku z powyższym stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Xtandi™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na nmCRPC.**

## 6. Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Dobór optymalnej, skutecznej terapii, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka stwarza niezaspokojoną potrzebę medyczną. Progresja choroby ze stadium CRPC bez przerzutów do wykrywalnego przerzutowego CRPC jest zdarzeniem istotnym klinicznie i często wiąże się z wystąpieniem bólu, zmęczenia, osłabienia, obciążeniem psychicznym i obniżeniem jakości życia chorych. Chociaż w ostatnich latach osiągnięto znaczne postępy w leczeniu opornego na kastrację raka prostaty, pozostaje on chorobą nieuleczalną. U znacznej części chorych na raka prostaty wystąpi ostatecznie nawrót i progresja do jawnej choroby przerzutowej, co ostatecznie może doprowadzić do zgonu [CADTH 2019a, EMA AR 2019]. W powyższym kontekście, szczególne znaczenie zyskują wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy, wskazujące na przewagę terapii enzalutamidem wraz z kontynuacją ADT względem braku stosowania ENZ. Wdrożenie terapii ENZ, związanej ze znamienym statystycznie i klinicznie wydłużeniem czasu przeżycia bez pojawienia się przerzutów choroby oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, może stanowić cenną opcję terapeutyczną u chorych na nmCRPC.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym PROSPER, z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Jego jakość oceniono na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Ryzyko błędu

analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich ocenianych domen oceniono jako niskie. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie uwzględniono jedynie jedno badanie randomizowane *PROSPER*. Populacja uwzględniona w badaniu może być uznana za reprezentatywną w stosunku do proponowanej we wnioskowanym *Programie lekowym* – obejmuje dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których obserwuje się progresję choroby, ze stanem sprawności w skali ECOG (WHO<sup>41</sup>) równym 0 lub 1. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych dot. zastosowania ENZ we wnioskowanej populacji chorych. W analizie zamieszczono natomiast obszerne informacje dot. dodatkowego bezpieczeństwa ENZ.

Na podstawie badania *PROSPER* stwierdzono, iż u mężczyzn chorych na nmCRPC, z szybkim wzrostem stężenia PSA, terapia enzalutamidem przyczyniła się do znamiennego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od przerzutów, czasu do progresji PSA i czasu do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w porównaniu z placebo. Leczenie enzalutamidem wiązało się z 71-procentowym zmniejszeniem ryzyka przerzutów lub zgonu niż placebo. Wyniki dot. MFS wskazujące na korzyść terapii enzalutamidem wykazano także we wszystkich analizowanych podgrupach chorych. Podczas leczenia ENZ nie odnotowano również spadku jakości życia związanej ze zdrowiem. W publikacji *Sternberg 2020* przedstawiono wyniki analizy końcowej dla OS. Dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy oraz 56,3 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje że zastosowanie ENZ jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowane zdarzenia niepożądane były znane, w większości łatwe do opanowania i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ.

Ocena pozostałych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *PROSPER*, w większości potwierdziła korzyści kliniczne wynikające ze stosowania ENZ. Wyjątek stanowiła ocena czasu do progresji bólu, dla której nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami, jednakże jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2019* może to wynikać z faktu, iż u chorych

---

<sup>41</sup> ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia



nie obserwowano przerzutów w czasie włączenia do badania, a zatem nie występował u nich ból związany z obecnością raka prostaty, a zbieranie wyników dla kwestionariusza BPI-SF przerwano w momencie wystąpienia progresji radiograficznej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *PROSPER* była ocena MFS. OS z kolei stanowił jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Jak wskazano w *Analizie Problemu decyzyjnego Xtandi™* oraz dokumencie *EMA AR 2019*, MFS stanowi zwalidowany, surogatowy punkt końcowy dla OS u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka. W populacji tej może upłynąć długi czas od wykrycia wzrostu stężenia PSA aż do dokumentacji odległych przerzutów lub zgonu. Taki przedłużony okres obserwacji (w którym chorzy mogą stosować wiele terapii) z niskim wskaźnikiem wystąpienia zdarzeń może sprawić, że ocena parametru OS w ramach pierwszorzędownego punktu końcowego nie będzie właściwa. W związku z powyższym zasadnym jest zastosowanie MFS jako punktu końcowego mającego na celu ocenę efektów leczenia u chorych na nmCRPC. Przypuszcza się, iż MFS ma związek z opóźnieniem objawów i pogorszeniem jakości życia chorych oraz odroczeniem potrzeby wdrożenia kolejnego leczenia w przypadku wystąpienia przerzutów (i związanym z tym niepokojem chorych ze względu na gorsze rokowanie i prawdopodobną wyższą toksyczność innych terapii). U chorych bez przerzutów choroby, gdy nie obserwuje się u nich toksyczności lub wyraźnego obniżenia jakości życia związanych ze stosowanym leczeniem, tak jak w przypadku terapii ENZ, opóźnienie przerzutów choroby może zatem stanowić istotny cel terapii przeciwnowotworowej. Wyniki analizy końcowej dla OS wskazują na korzystny wpływ ENZ na przeżycie całkowite chorych [Sternberg 2020].

Jak wskazano powyżej, do badania *PROSPER* włączano chorych na CRPC bez przerzutów, jednakże zarówno w badaniu, jak i w praktyce klinicznej nie można wykluczyć, że u chorych zdiagnozowanych jako nmCRPC mogą występować mikro-przerzuty lub małe przerzuty, które nie są łatwe do zidentyfikowania za pomocą tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, czy radionuklidowego obrazowania kości. W takich przypadkach rak prostaty może zostać błędnie uznany za nieprzerzutowego [NICE 2019a]. Także w badaniu *PROSPER* u 2,6% zrandomizowanych chorych, stwierdzono przerzuty choroby po włączeniu do badania. Nie jest to jednak znaczne ograniczenie analizy, gdyż w odniesieniu do oceny pierwszorzędownego punktu końcowego (MFS), chorzy ci zostali cenzurowani w momencie randomizacji, ponadto jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2019*, tak niewielki odsetek chorych nie miałby znacznego wpływu na zmianę uzyskanych wyników. W praktyce klinicznej enzalutamid finansowany jest obecnie w Polsce także u chorych na mCRPC, u których

chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, a zatem można wnioskować, iż kwestia potencjalnie błędnej diagnozy nmCRPC nie będzie miała negatywnego wpływu na chorego lub system opieki zdrowotnej, tym bardziej iż według zapisów kryteriów wyłączenia w proponowanym *Programie lekowym*, chorzy po progresji M0-M1 nie będą kontynuować leczenia w ramach *Programu*.

[REDACTED] oraz dokumentu  
*EMA AR 2019* [REDACTED]

[REDACTED] Jak wskazano w niniejszej analizie i dokumencie *EMA AR 2019*, profil bezpieczeństwa ENZ w terapii chorych na nmCRPC, u których obserwuje się szybki wzrost stężenia PSA wykazany w badaniu *PROSPER* jest spójny z dotąd poznanym profilem bezpieczeństwa leku. Nie odnotowano także różnic w odniesieniu do częstości występowania i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z wcześniej przeprowadzonymi badaniami klinicznymi, w tym u chorych na przerzutowego CRPC. Terapia enzalutamidem jest dobrze tolerowana, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, co potwierdziły także informacje z *ChPL Xtandi™*, *FDA label Xtandi 2019*, a także z baz ADRReports i WHO UMC.

Do analizy włączono także przeglądy systematyczne. Wnioski dotyczące zastosowania ENZ u chorych na nmCRPC oparto w nich na badaniu *PROSPER*, a więc są one spójne z przedstawionymi w niniejszej analizie. Autorzy przeglądów zgodnie stwierdzają, iż ENZ stanowi cenną opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych na nmCRPC.

W ramach przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, odnaleziono 2 badania trwające oraz jedno zakończone, nieopublikowane. Wśród odnalezionych badań, jedno było badaniem interwencyjnym, jednoramiennym, a dwa były obserwacyjne. Publikacja wyników wyżej wymienionych badań również może stanowić dodatkowe źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ENZ stosowanego w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Jednakże niemożliwa jest ocena jak wyniki te będzie można odnieść do wnioskowanej populacji chorych, ponieważ wszystkie badania zostały/mają zostać przeprowadzone



w Japonii, zatem ograniczenie stanowi możliwość stosowania innych schematów terapeutycznych w praktyce klinicznej niż w krajach europejskich.

Za komparatory w niniejszej analizie uznano ADT, do których można zaliczyć leki takie jak goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz degareliks, stanowiące terapie standardowo stosowane u chorych na nmCRPC. Jak wskazują wytyczne kliniczne przedstawione w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™* oraz dane z dokumentu *NICE 2019* u chorych, którzy rozpoczęli terapię ADT, zaleca się kontynuację leczenia, ponieważ przerwanie stosowania ADT może przyspieszyć rozwój przerzutów. Wśród rozpatrywanych przez wytyczne kliniczne i w dokumencie *NICE 2019* opcji terapeutycznych znalazły się m.in. bikalutamid i deksametazon, które czasami są stosowane w tej populacji chorych, niemniej jednak dowody na ich skuteczność są ograniczone. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bikalutamidu została przedstawiona w dokumencie *EMA AR 2019* na podstawie badania *STRIVE*. Badanie to przeprowadzono w populacji chorych na przerzutowego i nieprzerzutowego CRPC, a jego celem było porównanie bikalutamidu względem enzalutamidu. Jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2019* pomimo faktu, iż chorych stratyfikowano względem stadium choroby, tak odniesienie wyników badania do chorych z populacji docelowej jest wyraźnie ograniczone, ponieważ rokowanie w podgrupie chorych bez przerzutów zdawało się lepsze niż w badaniu *PROSPER* (niewielu chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów). Wyniki badania *STRIVE* w podgrupie chorych nmCRPC wykazały, iż w porównaniu z bikalutamidem, terapia ENZ spowodowała istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianej na podstawie stężenia PSA i badania radiograficznego) oraz czasu do wystąpienia progresji PSA. Także odsetek chorych z odpowiedzią PSA był znamienne statystycznie wyższy w grupie ENZ w porównaniu z bikalutamidem. Z kolei, profil bezpieczeństwa był zgodny z wykazanym we wcześniejszych badaniach dla ENZ. Badania retrospektywne nasuwają podobne wnioski. W publikacji *Miyake 2019*, opisującej retrospektywne badanie, w którym ENZ i octan abirateronu porównywano względem bikalutamidu i flutamidu u chorych na nmCRPC wykazano, iż mimo braku znamienych statystycznie różnic między grupami odnośnie OS, tak terapia ENZ i octanem abirateronu wpłynęła na opóźnienie progresji choroby, w tym na rozwój przerzutów w porównaniu z bikalutamidem i flutamidem. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę złagodzenie objawów związanych z chorobą i poprawę OS poprzez opóźnienie czasu do progresji choroby i rozprzestrzeniania się przerzutów, jako głównych celów terapii chorych na nmCRPC, istotne znaczenie ma wprowadzenie bardziej skutecznych terapii, takich jak m.in. ENZ raczej niż dalsze stosowanie antyandrogenów pierwszej generacji (jak flutamid, czy bikalutamid).

Wśród nowych opcji terapeutycznych wymienia się także leki takie jak apalutamid, czy darolutamid. Wyniki dot. skuteczności obu terapii dostępne są na podstawie badań *SPARTAN* (apalutamid + ADT vs PLC+ADT) i *ARAMIS* (darolutamid+ADT vs PLC+ADT) przeprowadzonych wśród chorych na nmCRPC. Apalutamid, podobnie jak ENZ wykazuje znamienne statystycznie przewagę nad grupą kontrolną w odniesieniu do MFS. Jego skuteczność obserwuje się także w ocenie czasu do wystąpienia progresji PSA, czy wydłużeniu OS. Z kolei w badaniu *ARAMIS* wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę MFS podczas terapii darolutamidem w porównaniu z PLC [*Loriot 2018, Fizazi 2019*]. Oba leki nie są obecnie finansowane w Polsce, zatem nie mogą stanowić komparatora dla ENZ. Jednakże fakt, iż stale prowadzone są badania w zakresie rozwoju nowych terapii na nmCRPC, świadczy o ciągle istniejącej niezaspokojonej potrzebie wdrażania nowych metod leczenia w tej grupie chorych.

Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Progresja choroby wiąże się z potencjalnie poważnymi komplikacjami dla chorych. Wraz z pojawieniem się przerzutów pogorszeniu ulega jakość życia związana ze zdrowiem, natomiast obciążenie spowodowane rozwojem objawów choroby, które początkowo jest niskie w tej populacji, ulega wzrostowi. Chorzy z przerzutami do kości są obarczeni wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń kostnych, w tym spontanicznych złamań i kompresji rdzenia kręgowego, które są źródłem znacznego bólu i obniżenia jakości życia. Oprócz kości, przerzuty mogą również występować w innych miejscach, w tym w węzłach chłonnych i narządach wewnętrznych (przerzuty trzewne). Choroba trzewna, często obejmująca przerzuty do wątroby i płuc, jest negatywnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka prostaty. Jest ona związana nie tylko ze wzrostem obciążenia chorych z powodu ograniczających funkcjonowanie objawów, lecz także ze skróceniem czasu ich przeżycia. W związku z powyższym istnieje wysoka potrzeba wdrożenia opcji terapeutycznych u mężczyzn chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, w celu opóźnienia wystąpienia przerzutów i progresji choroby [*NICE 2019, Analiza problemu decyzyjnego Xtandi™*].

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje około 200 chorych rocznie, a więc bardzo nieliczną grupę chorych. Z czasem może ona stać się jeszcze mniejsza, gdyż rozwijające się techniki obrazowania mogą wpłynąć na wykrycie przerzutów już we wcześniejszych stadiach choroby, a w rezultacie umożliwić identyfikację chorych z chorobą przerzutową wcześniej niż obecnie [*NICE 2019*]. Ponadto, można wnioskować, iż jest to grupa wpływająca na zmniejszenie populacji mCRPC w ramach *Programu Lekowego*, gdyż chorzy zdiagnozowani

na nmCRPC, którzy zostaną poddani wczesnej terapii ograniczą liczbę chorych, u których pojawią się przerzuty. Ponadto wydłużenie czasu do progresji u chorych leczonych w ramach *Programu Lekowego* odwleka nie tylko pogorszenie samopoczucia chorych i czas do potencjalnej chemioterapii, ale również konieczność wykonywania kolejnych, dodatkowych procedur diagnostycznych i interwencji terapeutycznych, co wiąże się z wymiernymi kosztami ze strony płatnika.

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, blokującym kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez ten receptor. Terapia enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ENZ wykazano uprzednio u chorych na CRPC z przerzutami przed lub po zastosowaniu chemioterapii, u których lek ten stosowany jest już od dłuższego czasu, także w praktyce klinicznej w Polsce. Wyniki niedawno opublikowanego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *ARCHES*, przeprowadzonego w populacji chorych na przerzutowego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wskazują na skuteczność terapii ENZ+ADT także w tej populacji chorych. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 14 miesięcy, u chorych otrzymujących ENZ+ADT odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji radiograficznej lub zgonu o 61% w porównaniu z grupą placebo. Korzyść z zastosowania enzalutamidu stwierdzono we wszystkich podgrupach niezależnie od wieku, regionu geograficznego, wcześniejszego stosowania docetakselu czy punktacji w skali Gleasona. Istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT nad PLC+ADT zaobserwowano także w przypadku większości drugorzędowych punktów końcowych, takich jak m.in. czas do wystąpienia progresji PSA, czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego czy wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa ENZ był spójny z obserwowanym uprzednio u chorych na CRPC [Armstrong 2019, Kobrańska 2019]. Możliwość zastosowania enzalutamidu u chorych na przerzutowego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego potwierdzają także wyniki otwartego, randomizowanego badania *ENZAMET* [Davis 2019]. W badaniu tym zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT względem standardowej terapii antyandrogenowej (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu stosowanych wraz z ADT) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, (HR (95% CI)=0,67 (0,52; 0,86; p=0,002), a także czasu przeżycia wolnego od progresji PSA i progresji klinicznej. Powyższe wyniki wskazują, iż enzalutamid stanowi skuteczną terapię, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, możliwą do zastosowania w zróżnicowanych podgrupach chorych na raka

---

gruczołu krokowego, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w tej populacji chorych.

W dokumencie opracowanym przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Fundację Ekspertów dla Zdrowia wskazano, iż istnieją wyraźne dowody na to, że wciąż wielu chorych jest nieusatysfakcjonowanych z uzyskanych efektów leczenia i wymaga profesjonalnego wsparcia w czasie diagnozy i leczenia raka gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę, iż nowotwór złośliwy gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej rozpoznawanych spośród wszystkich nowotworów w Polsce, a zachorowalność na raka gruczołu krokowego od końca ubiegłego wieku systematycznie wzrasta, istnieje konieczność pilnego wprowadzania zmian organizacyjno-finansowych, których oczekiwanym rezultatem będzie zapewnienie chorym szerokiej dostępności zarówno do diagnostyki chorób nowotworowych, jak i do leczenia wysokiej jakości [PTU 2019, PTU 2019a].

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie enzalutamidu wraz z kontynuacją ADT u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka pozwala istotnie statycznie i klinicznie wydłużyć czasu przeżycia wolnego od przerzutów choroby, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, które mogłyby pogorszyć jakość życia chorych. Ponadto, doustna droga podania leku, niezależnie od posiłku jest wygodna dla chorego. W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi™ w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na nieprzerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka.

---

## 7. Załączniki

### 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 40

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer – Enzalutamide</i>	NCT02588001	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Translational Research Center for Medical Innovation (Kobe, Hyogo, Japonia) we współpracy z Kagawa University	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ENZ u chorych na nmCRPC w Japonii.	Październik 2015 r.	Wrzesień 2021 r.**
<i>A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC</i>	NCT02669147	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Translational Research Center for Medical Innovation (Kobe, Hyogo, Japonia)	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa u chorych na CRPC, którzy przyjmują ENZ po terapii ADT.	Styczeń 2016 r.	Marzec 2021 r.**
<i>Xtandi Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use – Results Survey</i>	NCT02669771	Zakończone nieopublikowane*	Astellas Pharma Inc we współpracy z firmą Pfizer	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Potwierdzenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności ENZ u chorych na CRPC wcześniej nieleczonych tym lekiem w Japonii.	Listopad 2014 r.	Listopad 2018 r.**

\*brak wyników na stronie clinicaltrials.gov

\*\*ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2020 r.

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"prostatic" OR "prostate" OR "prostates"	233 088	22836	304819
#2	"cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant"	4 511 329	228419	4485635
#3	#1 AND #2	187186	16261	243725
#4	"castrate-resistant" OR "castrate resistant" OR "castration-resistant" OR "castration resistant" OR "hormone-refractory" OR "hormone refractory" OR "hormone-resistant" OR "hormone resistant" OR "hormone-independent" OR "hormone independent" OR "androgen-insensitive" OR "androgen insensitive" OR "androgen-resistant" OR "androgen resistant" OR "androgen-independent" OR "androgen independent" OR "androgen-insensitive" OR "androgen insensitive" OR "CPRC" OR "HRPC"	17405	2874	27168
#5	#3 AND #4	15 371	2666	24762
#6	"non-metastatic" OR "non metastatic" OR "nonmetastatic" OR "non-metastasized" OR "non metastasized" OR "nonmetastasized" OR "not metastasized" OR "M0" OR "early stage" OR "early disease" OR "early phase" OR "localized" OR "localised" OR "locally advanced"	804 388	104407	594290
#7	#5 AND #6	4 452	306	2479
#8	"nmCRPC"	81	68	239
#9	#7 OR #8	4 454	307	2494
#10	"enzalutamide" OR "xtandi" OR "MDV3100" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100"	2 186	690	5091*
#11	#9 AND #10	524	72**	344
#12	[embase]/lim	n/d	n/d	140

\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

\*\*w tym 68 trafień w bazie CENTRAL, 2 Cochrane Reviews

Data wyszukiwania: 24.11.2020 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 42.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Xtandi	57
	enzalutamide	76
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Xtandi	1
	enzalutamide	1
<b>WHO UMC*</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Xtandi	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Xtandi	22
	enzalutamide	58
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	202
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	75
<b>URPLWMPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Xtandi	0
	enzalutamid	0

\*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 24.11.2020 r.



## 7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 43.**  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Hird 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska jakość	MEDLINE, Medline-in-Process, Medline Epubs Ahead of Print, Embase Classic/Embase i Cochrane (Wiley). Przeszukania dokonano z pomocą wykwalifikowanego bibliotekarza. Wyniki wyszukiwania nie były ograniczone do języka ani dat publikacji (29.10.2019 r.)	Przedstawienie zbiorczych wyników oceniających skuteczność i tolerancję NSAA (niesteroidowe antyandrogeny) u mężczyzn z nmCRPC. Ocena efektów w podgrupach, w celu uzyskania danych na temat spersonalizowanej terapii. Porównanie wyników przeżycia i wskaźników zdarzeń niepożądanych wśród mężczyzn z nmCRPC wysokiego ryzyka leczonych ENZ, apalutamidem, darolutamidem lub PLC w połączeniu z ADT.	Do przeglądu włączono 3 badania, w tym po jednym dla apalutamidu i darolutamidu oraz badanie <i>PROSPER</i> dla odnotowano istotnie korzystny wpływ NSAA względem PLC w odniesieniu do MFS. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że apalutamid wykazuje 56% prawdopodobieństwo największego korzystnego wpływu na MFS, enzalutamid 44%, a darolutamid był na trzecim miejscu. Wyniki analizy wskazują także że NSAA istotnie poprawiają PFS związany z PSA. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony efekt działania apalutamidu i enzalutamidu, a darolutamid ponownie był na trzecim miejscu. W zakresie wpływu na OS wykazano korzystny wpływ NSAA względem PLC. Prawdopodobieństwo najkorzystniejszego wpływu na wydłużenie OS wynosiło 44%, 41% i 15% odpowiednio dla apalutamidu, darolutamidu i enzalutamidu. W zakresie zdarzeń niepożądanych o 3.-4. stopniu nasilenia u chorych leczonych NSAA toksyczność występowała istotnie częściej niż w przypadku PLC. Wśród poszczególnych NSAA prawdopodobieństwo, że darolutamid był preferowanym lekiem wynosiło 61% a dla apalutamidu 55%.
<i>Kretschmer 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed, Web of Sciences, Embase ręcznie przeszukano referencje włączonych badań,	Systematyczna analiza wyników HRQOL we współczesnych badaniach z randomizacją, ocena skuteczności nowych terapii	Do przeglądu włączono 14 badań, w tym badanie <i>PROSPER</i> dla enzalutamidu. Stwierdzono zachowanie ogólnego HRQOL na podstawie całkowitych wyników FACT-P dla ENZ (różnice -7,17 ENZ vs - 9,20 PLC, p = 0,184). Na podstawie badań III fazy z niskim ryzykiem błędów systematycznego opisano wykazano korzystny



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		zidentyfikowano dodatkowe referencje publikacje w języku angielskim (od stycznia 2011 r. do marca 2019.)	systemowych u chorych z nmCRPC i mCRPC.	wpływ na wyniki HRQOL dla apalutamidu i enzalutamidu w przypadku nmCRPC oraz octanu abirateronu, enzalutamidu i radu. 223 dla mCRPC
<i>Kumar 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed, Medline i Scopus (25.08.2019 r., aktualizacja 25.01.2020 r.)	Zróznicowanie i stratyfikacja profili skuteczności i bezpieczeństwa apalutamidu, enzalutamidu i darolutamidu przy użyciu schematu metaanalizy sieciowej (NMA).	<p>Do przeglądu włączono 3 badania, w tym po jednym dla apalutamidu i darolutamidu oraz badanie <i>PROSPER</i> dla enzalutamidu.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego MFS wskazywały na korzyść apalutamidu (HR: 0,73, 95% CI: 0,55; 0,97) i enzalutamidu (HR: 0,71, 95% CI: 0,54; 0,93) w porównaniu z darolutamidem. Nie było różnicy w pośrednim porównaniu między apalutamidem i ENZ (HR: 1,03, 95% CI: 0,78; 1,73). Na wykresie prawdopodobieństwa rang ENZ wykazywał 59,0%, a apalutamid 40,8% prawdopodobieństwa bycia preferowanym leczeniem.</p> <p>Wyniki progresji PSA w porównaniu pośrednim wskazywały na korzyść apalutamidu (HR: 0,46, 95% CI: 0,34; 0,62) i ENZ (HR: 0,54, 95% CI: 0,40; 0,72) w porównaniu z darolutamidem. Nie było istotnej różnicy między apalutamidem i ENZ. Pod względem prawdopodobieństwa apalutamid był preferowanym leczeniem w 78,3%, następnie ENZ w 21,6%.</p> <p>Nie wykazano różnic między analizowanymi terapiami w zakresie OS i częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Jednakże w zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że darolutamid ma największe prawdopodobieństwo odnośnie bycia lekiem preferowanym.</p> <p>W przypadkach, w których zdarzenia niepożądane ograniczają stosowanie ENZ i apalutamidu, można rozważyć zastosowanie darolutamidu jako opcji alternatywnej.</p>
<i>Liu 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA;	PubMed i Cochrane Library publikacje w języku angielskim	Ocena terapii systemowych w nmCRPC i pośrednie porównanie wyników	Do przeglądu włączono 8 badań, w tym po jednym dla apalutamidu i darolutamidu oraz badanie <i>PROSPER</i> i <i>STRIVE</i> dla enzalutamidu.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	(od powstania bazy do grudnia 2018 r.)	skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii.	<p>Wyniki NMA przemawiają za stosowaniem apalutamidu, ENZ i darolutamidu w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem progresji nmCRPC, w porównaniu z PLC, z prawdopodobieństwem uzyskania największych korzyści w MFS.</p> <p>Wyniki mediany MFS są podobne dla apalutamidu (<i>SPARTAN</i>), ENZ (<i>PROSPER</i>) i darolutamidu (<i>ARAMIS</i>), odpowiednio 40,5, 36,6 i 40,4 miesiąca. Apalutamid i ENZ wiązały się z istotną poprawą MFS w porównaniu z darolutamidem. Wszystkie 3 terapie wykazują podobny korzystny wpływ na OS.</p> <p>Bezpieczeństwo enzalutamidu było spójne w badaniach <i>PROSPER</i> i <i>STRIVE</i>, w których odnotowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia <math>\geq 3</math> wynoszącą odpowiednio 31% i 36%. W porównaniu z PLC wszystkie 3 leki nie były związane z większym prawdopodobieństwem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia.</p> <p>Apalutamid, enzalutamid i darolutamid mogą być opcjami dla chorych z nmCRPC z wysokim ryzykiem, zgodnie z zaleceniami NCCN.</p>
<i>Mori 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed, Web of Science i Scopus (do czerwca 2020 r.)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhibitorami receptora androgenowego nowej generacji chorych z nmCRPC.	<p>Do przeglądu włączono 3 badania, w tym po jednym dla apalutamidu i darolutamidu oraz badanie <i>PROSPER</i> dla enzalutamidu.</p> <p>W porównaniu z PLC, apalutamid, darolutamid i ENZ powodowały znaczną poprawę MFS. Apalutamid i enzalutamid w porównaniu z darolutamidem, powodowały znaczną poprawę wyniku MFS (odpowiednio HR: 0,85, 95% CI: 0,77; 0,94 i HR: 0,86, 95% CI: 0,78; 0,95). Apalutamid wykazywał największe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego MFS (<math>p=0,8809</math>), tuż za nim plasował się ENZ (<math>p=0,7852</math>).</p> <p>W porównaniu z darolutamidem, apalutamid i ENZ powodowały znaczną poprawę wyników PSA-PFS (odpowiednio HR: 0,71, 95% CI: 0,69; 0,74 i HR: 0,76, 95% CI: 0,74; 0,79). Apalutamid wykazywał największe prawdopodobieństwo zapewnienia</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>maksymalnego PSA-PFS (<math>p = 1,0000</math>), następnie enzalutamid (<math>p = 0,6667</math>).</p> <p>Apalutamid i enzalutamid wiązały się ze znacznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 5 i toksyczności prowadzącej do przerwania leczenia (odpowiednio: apalutamid OR: 5,01, 95% CI: 0,64; 39,25 i OR: 1,56, 95% CI: 1,00; 2,44; ENZ: OR: 5,49, 95% CI: 1,67; 18,02 i OR: 1,61, 95% CI: 1,04; 2,50).</p> <p>Wszystkie trzy leki wiązały się ze znacznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia toksyczności w odniesieniu do wszelkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4. Darolutamid miał najniższy wskaźnik spośród wszystkich występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z apalutamidem i ENZ.</p> <p>Podsumowując, wydaje się, że apalutamid i enzalutamid są skuteczniejszymi lekami w terapii nmCRPC, podczas gdy najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa ma darolutamid.</p>
<i>Pyrgidis 2020</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>PubMed, Cochrane Library i Scopus, EudraCT, Clinicaltrials.gov odpowiednie przeglądy pod kątem trwających badań, ręcznie przeszukano referencje włączonych badań (do sierpnia 2020 r.)</p>	<p>Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem nowych terapii ukierunkowany na oś receptora androgenowego, ze szczególnym uwzględnieniem ich konsekwencji endokrynologicznych i metabolicznych u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.</p>	<p>Do przeglądu włączono 12 badań, w tym badanie <i>PROSPER</i> dla enzalutamidu.</p> <p>Stosowanie ENZ u chorych z nmCRPC może być związane z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia i utraty masy ciała.</p> <p>Stosowanie nowych terapii ukierunkowany na oś receptora androgenowego może być związane z wystąpieniem konsekwencji metabolicznych i endokrynologicznych, dlatego chorzy powinni być informowani o potencjalnych konsekwencjach i dobrze monitorowani.</p>
<i>Di Nunno 2019</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych)</p>	<p>PubMed/Medline, Cochrane Library, Scopus publikacje głównych międzynarodowych organizacji</p>	<p>Metaanaliza mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa systemowych leków hormonalnych stosowanych</p>	<p>Do przeglądu włączono 3 badania, w tym po jednym dla apalutamidu i darolutamidu oraz badanie <i>PROSPER</i> dla enzalutamidu.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	onkologicznych i urologicznych (ASCO, ESMO, AACR, EAU, AUA <sup>42</sup> )  (od 01.01.2010 r. do 16.02.2019 r.)	w skojarzeniu z ADT u chorych na nmCRPC.	Analiza zbiorcza dla wszystkich trzech leków wykazała, iż w odniesieniu do oceny MFS odnotowano istotną poprawę zarówno w populacji ogółem, jak i w wyodrębnionych podgrupach chorych.  Ocena bezpieczeństwa wykazała natomiast, iż każda z terapii związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, specyficznych dla danego leku.
<i>Mateo 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed abstrakty z głównych konferencji naukowych, wytyczne kliniczne (NCCN, ESMO, EAU, PCWG, RADAR <sup>43</sup> )  (do lipca 2018 r.)	Przegląd aktualnych praktyk dotyczących leczenia chorych na nmCRPC.	Do przeglądu włączono liczne badania, w tym jedno dla ENZ stosowanego u chorych na nmCRPC – badanie <i>PROSPER</i> .  NmCRPC jest heterogenną chorobą. Podczas gdy u części chorych terapia może polegać wyłącznie na obserwacji, tak u innych wskazane będzie zastosowanie ENZ lub apalutamidu, zwłaszcza przy PSADT ≤10 mies. Badania wykazały, iż oba leki istotnie wydłużają MFS. Pomimo, że konieczne jest potwierdzenie ich skuteczności w stosunku do OS, tak można stwierdzić, iż stanowią one istotne opcje terapeutyczne u chorych na nmCRPC.
<i>Nieto-Gómez 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych)	PubMed (Medline), The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination strony EMA, FDA, agencji HTA angielsko- i hiszpańskojęzyczne	Porównanie pośrednie skuteczności ENZ i apalutamidu u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka.	Do przeglądu włączono 2 badania, jedno dla apalutamidu i drugie dla ENZ – badanie <i>PROSPER</i> .  Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem skuteczności w odniesieniu do MFS i

<sup>42</sup> ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; AACR, ang. *American Association for Cancer Research* – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem; EAU, ang. *European Association of Urology* – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne; AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne

<sup>43</sup> NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; RADAR, ang. *Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence* – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	(25.10.2018 r.)		odpowiedzi PSA między ENZ+ADT i apalutamidem+ADT u chorych z populacji docelowej.
<i>Crawford 2018</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed (brak ram czasowych dot. zakresu wyszukiwania)	Ocena terapii z zastosowaniem antyandrogenów w leczeniu chorych na raka prostaty.	Do przeglądu włączono liczne badania dot. terapii antyandrogenowej, m.in. z zastosowaniem ENZ. Ze względu na uwzględnienie w przeglądzie nielicznych wyników z badania <i>PROSPER</i> , wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ENZ jest ograniczone. Na podstawie badania <i>PROSPER</i> wykazano, że terapia ENZ istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego u chorych na nmCRPC w porównaniu z PLC (36,6 mies. vs 14,7 mies.). Analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas terapii ENZ jest zmęczenie. U chorych obserwowano także nadciśnienie, upadki, drgawki czy zespół PRES. W opracowaniu autorzy zwracają uwagę także na inne terapie stosowane u chorych na nmCRPC, takie jak bicalutamid, czy apalutamid, które podobnie jak ENZ mogą stanowić cenną opcję terapeutyczną u chorych na raka prostaty.
<i>Loriot 2018</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB	PubMed (Medline) (luty 2018 r.) odniesienia bibliograficzne włączonych publikacji, abstrakty konferencyjne, strona internetowa clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych terapii w leczeniu chorych na nmCRPC.	Do przeglądu włączono 21 badań, w tym jedno dla ENZ stosowanego w populacji chorych na nmCRPC – badanie <i>PROSPER</i> . W opracowaniu, autorzy skupili się głównie na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa ENZ względem apalutamidu. Wyniki badań przedstawionych w publikacji wykazują korzyści płynące ze stosowania ENZ lub apalutamidu w skojarzeniu z ADT u chorych na nmCRPC. Oba leki wpływają na wydłużenie MFS, co może mieć pozytywne przełożenie na stan psychiczny chorych. Brak końcowych wyników dot. OS uniemożliwia

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość			<p>wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat wpływu obu terapii na ten punkt końcowy, jednakże wykazane do tej pory wyniki wskazują, że oba leki stanowią mogą wartą do rozważenia opcję terapeutyczną do zastosowania u chorych na nmCRPC.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa ENZ wykazała że w porównaniu z PLC, u chorych z grupy badanej częściej obserwowano nadciśnienie i zmęczenie. Z kolei, u chorych stosujących apalutamid często obserwowano zaburzenia skórne o <math>\geq 3</math>. stopniu nasilenia oraz nadciśnienie.</p>
Scott 2018	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Embase, Medline, PubMed (od 2013 r.; wyszukiwanie zaktualizowano w listopadzie 2018 r.)</p> <p>rejstry badań klinicznych, strony internetowe</p>	<p>Omówienie terapeutycznego zastosowania ENZ u chorych na CRPC.</p>	<p>Do przeglądu włączono liczne badania, w tym jedno dla ENZ stosowanego u chorych na nmCRPC – badanie <i>PROSPER</i>.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki pochodzące z licznych badań klinicznych i/lub danych rzeczywistych (ang. <i>real-world data</i>), można stwierdzić, iż ENZ podawany w dawce 160 mg raz na dobę, stanowi skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną terapię u szerokiego spektrum chorych na CRPC, w tym u chorych z przerzutami lub bez oraz u chorych na mCRPC (ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami) wcześniej poddanych lub nie chemioterapii.</p> <p>U chorych na nmCRPC ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT istotnie statystycznie wydłużył MFS, czas do progresji PSA oraz czas do pierwszego zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>ENZ staje się ważną opcją terapeutyczną w leczeniu mężczyzn chorych na nmCRPC bez przerzutów, u których występuje wysokie ryzyko progresji choroby do postaci przerzutowej, i pozostaje ważną opcją pierwszego rzutu u chorych na mCRPC uprzednio stosujących, bądź nie chemioterapię.</p>

## 7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 44.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.1

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
		Hird 2020	Kretschmer 2020	Kumar 2020	Liu 2020	Mori 2020	Pyrgidis 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	TAK	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK



Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
		Hird 2020	Kretschmer 2020	Kumar 2020	Liu 2020	Mori 2020	Pyrgidis 2020
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK



Domena*	Publikacja					
	Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
	<i>Hird 2020</i>	<i>Kretschmer 2020</i>	<i>Kumar 2020</i>	<i>Liu 2020</i>	<i>Mori 2020</i>	<i>Pyrgidis 2020</i>
Jakość przeglądu systematycznego	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

**Tabela 45.**  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.2

1.	Domena*	Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
		<i>Di Nunno 2019</i>	<i>Mateo 2019</i>	<i>Nieto-Gómez 2019</i>	<i>Crawford 2018</i>	<i>Loriot 2018</i>	<i>Scott 2018</i>
	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
		Di Nunno 2019	Mateo 2019	Nieto-Gómez 2019	Crawford 2018	Loriot 2018	Scott 2018
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE***	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**					
		<i>Di Nunno 2019</i>	<i>Mateo 2019</i>	<i>Nieto-Gómez 2019</i>	<i>Crawford 2018</i>	<i>Loriot 2018</i>	<i>Scott 2018</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	n/d	NIE	n/d	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”; odpowiedź NIE obejmuje także przypadki, dla których niemożliwe było określenie danych informacji na podstawie publikacji (b/d)

\*\*\*charakterystyka została przedstawiona tylko dla wybranych badań

## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. PROSPER

PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja centralna z zastosowaniem systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej. Chorych przydzielono losowo do grup ENZ+ADT i PLC+ADT w stosunku 2:1. Stratyfikację przeprowadzono względem PSADT(&lt;6 miesięcy vs ≥6 miesięcy) oraz wcześniejszego lub obecnego stosowania leków działających na kości na początku badania (tak vs nie);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne<sup>44</sup>;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> zaślepieniu względem przydzielonego leczenia podlegali chorzy, personel badawczy (w tym badacze) i osoby zatrudnione przez sponsora badania. W sposób zaślepiony dokonywano także m.in. weryfikacji oceny radiologicznej (niezależna, centralna ocena wykonana przez firmę Parexel International); PLC przypominało wyglądem ENZ;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono następującą liczbę chorych:</p> <p>Publikacje Hussain 2018, Tombal 2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 933 chorych z grupy ENZ+ADT 3 (0,3%) chorych nie otrzymało leku, natomiast 296 (31,7%) chorych zaprzestało stosowania przydzielonego leczenia z następujących powodów*: 138 (14,8%) chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (135 (14,5%) z powodu progresji radiograficznej i 3 (0,3%) z powodu progresji PSA), 91 (9,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 49 (5,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,1%) chory z powodu naruszenia protokołu badania oraz 18 (1,9%) chorych z innych powodów;</li> <li>• spośród 468 chorych z grupy PLC+ADT 3 (0,6%) chorych nie otrzymało leku, natomiast 289 (61,8%) chorych zaprzestało stosowania przydzielonego leczenia z następujących powodów*: 207 (44,2%) chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (196 (41,9%) z powodu progresji radiograficznej i 11 (2,4%) z powodu progresji PSA), 34 (7,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 29 (6,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 19 (4,1%) chorych z innych powodów;</li> </ul> <p>W publikacji Sternberg 2020 wskazano, że w chwili odcięcia danych (15 października 2019 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 933 chorych z grupy ENZ+ADT 3 (0,3%) chorych nie otrzymało leku, natomiast 552 (59,2%) chorych zaprzestało stosowanie przydzielonego leczenia z następujących powodów: progresja choroby (288 (30,9%) chorych, w tym progresja radiograficzna u 262 (28,1%) chorych i progresja PSA u 26 (2,8%) chorych) zdarzenia niepożądane (145 (15,5%) chorych), wycofanie zgody na udział w badaniu (80 (8,6%) chorych), inne powody (36 (3,9%) chorych, utrata z okresu obserwacji (2 (0,2%) chorych, naruszenie protokołu (1 (0,1%) chory);</li> <li>• spośród 468 chorych z grupy PLC+ADT 3 (0,6%) chorych nie otrzymało leku, natomiast 465 (99,4%) chorych zaprzestało stosowanie przydzielonego leczenia z następujących powodów: progresja choroby (247 (52,8%) chorych, w tym progresja radiograficzna u 232 (49,9%) chorych i progresja PSA u 15 (3,2%) chorych), inne powody (137<sup>45</sup> (29,3%) chorych, zdarzenia niepożądane 31 (6,6%) chorych, wycofanie</li> </ul>

<sup>44</sup> Po odślepieniu wyników badania chorzy w grupie PLC mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej w której stosowano ENZ (przejście krzyżowe rozpoczęto 12 lutego 2018 roku). Wszyscy włączeni chorzy byli obserwowani pod kątem przeżycia i stosowania kolejnych terapii po przerwaniu badanego leczenia. Spośród 114 chorych w grupie PLC którzy nadal otrzymywali leczenie kiedy rozpoczęto przejście krzyżowe, 87 otrzymało ENZ w ramach otwartej fazy przedłużonej

<sup>45</sup> W tym 114 chorych którzy mogli otrzymać ENZ w ramach fazy otwartej

**PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)**

zgody na udział w badaniu (47 (10,0%) chorych), naruszenie protokołu (2 (0,4%) chorych), utrata z okresu obserwacji (1 (0,2%) chory);

- ⊗ spośród 114 chorych zakwalifikowanych do otrzymywania ENZ w ramach fazy otwartej 27 (23,7%) chorych nie otrzymało ENZ. Dodatkowo utracono 17 (14,9%) chorych, w tym 10 (8,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,4%) z powodu progresji choroby (w tym 4 (3,5%) z powodu progresji radiograficznej i 1 (0,9%) chorego z powodu progresji PSA), po 1 (0,9%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak,

- ⊗ pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali losowo przydzieleni do analizowanych grup. Zgodnie z protokołem badania, wyniki dla analizy skuteczności przedstawiano dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej<sup>46</sup>;
- ⊗ w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali jedną dawkę lub przynajmniej częściową dawkę badanego leku. Wyniki dla populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa analizowano na podstawie otrzymanego, a nie przypisanego leczenia;
- ⊗ dane dla chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do badania, a później stwierdzono u nich, że mieli chorobę przerzutową po włączeniu do badania, były cenzurowane w analizach dot. czasu do wystąpienia danego zdarzenia, natomiast chorzy, którzy otrzymali badany lek zostali włączeni do wszystkich analiz bezpieczeństwa;
- ⊗ dane dla chorych, którzy byli zrandomizowani do grupy PLC a którzy przeszli krzyżowo do grupy ENZ w czasie otwartej fazy przedłużonej uwzględniono w grupie PLC dla wszystkich analiz skuteczności;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsorzy:** Medivation (firma należąca do koncernu Pfizer) oraz Astellas Pharma;

**Liczba ośrodków:** >300 (32 kraje);

**Okres obserwacji:**

Publikacje *Hussain 2018, Tombal 2019*:

badanie trwało od 26.11.2013 r do 28.06.2017 r. (ok. 43 mies.)<sup>47</sup>. Mediana okresu obserwacji dla analizy MFS wynosiła 18,5 mies. w grupie ENZ+ADT i 15,1 mies. w grupie PLC+ADT<sup>48</sup>. Mediana okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa wynosiła 18,0 mies. w grupie ENZ+ADT i 11,1 mies. w grupie PLC+ADT. Okresy obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy prezentacji danych wyników na podstawie publikacji *Tombal 2019* lub dokumentu *EMA AR 2019*;

W publikacji *Sternberg 2020* przedstawiono wyniki analizy dla której dane odcięto 15 października 2019 roku – mediana okresu obserwacji wynosiła 48 mies.

W publikacji *Sternberg 2020* wskazano, że dla pierwotnej analizy (data odcięcia danych 28 czerwca 2017 roku), wyniki MFS, czasu do progresji PSA i czasu do pierwszego zastosowania nowej, kolejnej terapii przeciwnowotworowej spełniły kryteria istotności. Dlatego też zgodnie z protokołem analiza tych punktów końcowych została uznana za ostateczną. Chorych obserwowano następnie pod kątem oceny bezpieczeństwa i przeżycia całkowitego (zaplanowano 2 dodatkowe wstępne analizy przeżycia całkowitego po wystąpieniu około 285 i 440 zgonów i analizę końcową po około 596 zgonach). Wykonano także zaktualizowane analizy czasu do pierwszego zastosowania kolejnych terapii, czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej i czasu przeżycia wolnego od chemioterapii

<sup>46</sup> część wyników skuteczności analizowano dla populacji innej niż ITT, np. zaprzestanie terapii analizowanymi lekami i zastosowanie  $\geq 1$  nowego leczenia przeciwnowotworowego oceniano dla chorych, którzy otrzymali dawkę leku (930 chorych z grupy ENZ+ADT i 465 chorych z grupy PLC+ADT)

<sup>47</sup> badanie pierwotnie zaplanowano do czasu wystąpienia MFS u 574 chorych i zgonów u 480 chorych, później wprowadzono poprawkę i zaplanowana liczba chorych włączanych do badania uległa redukcji w celu wykrycia co najmniej 440 zdarzeń ocenianych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego i rozdzielenia ostatecznej analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego od ostatecznej analizy dla OS (90% moc testu w celu wykrycia HR=0,72)

<sup>48</sup> okres obserwacji dla pierwszorzędowego punktu końcowego; według protokołu badania analiza dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (TTP PSA, czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz pierwsza śródkresowa analiza OS) miała zostać przeprowadzona w tym samym czasie co analiza dla MFS

**PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)**

**Analiza statystyczna:** dla pierwszorzędowego punktu końcowego błąd I rodzaju wynosił 0,05 (dwustronny). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, tj. TTP PSA i czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego oraz dla pierwszej śródkresowej analizy OS zostały ocenione w tym samym czasie co analiza dla pierwszorzędowego punktu końcowego. W celu utrzymania prawdopodobieństwa popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów (ang. *family-wise error rate*) na poziomie 0,05 (dwustronny), zastosowano strategię równoległego testowania pomiędzy OS (błąd I rodzaju równy 0,03) i pozostałymi kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi (błąd I rodzaju równy 0,02 z testowaniem sekwencyjnym w porządku hierarchicznym). Jeżeli różnice w pozostałych ocenianych kluczowych drugorzędowych punktach końcowych były istotne statystycznie przy założonej wartości błędu I rodzaju równej 0,02, błąd I rodzaju dla OS określano wówczas na poziomie 0,05.

Pierwsza śródkresowa analiza OS, została przeprowadzona na poziomie istotności równym 0,001. Druga analiza śródkresowa miała zostać przeprowadzona na poziomie istotności równym 0,001 lub 0,002, trzecia analiza śródkresowa na poziomie 0,009 lub 0,018, a ostateczna analiza OS na poziomie 0,026 i 0,044, odpowiednio w zależności od niewykazania i wykazania istotności statystycznej czasu do progresji PSA oraz czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego. Predefiniowana liczba zdarzeń dla pierwszej, drugiej i trzeciej analizy śródkresowej oraz ostatecznej analizy OS wynosiła odpowiednio 135, 285, 440 i 596 zgonów\*\*\*.

W publikacji *Sternberg 2020* wskazano, że końcowa analiza czasu przeżycia całkowitego wymagała 590 zgonów aby uzyskać 85% mocy do wykazania HR na poziomie 0,77 przy dwustronnym poziomie istotności statystycznej wynoszącym 0,05. OS oceniano przy zastosowaniu procedury grupowego testowania sekwencyjnego w oparciu o funkcję O'Brien–Fleming–typu alfa z 3 planowanymi analizami cząstkowymi. Jeśli śródkresowa analiza OS przekroczy próg istotności statystycznej będzie raportowana jako końcowa i nie zostaną wykonane dalsze analizy. Wyniki pierwszej i drugiej analizy śródkresowej OS nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Wykonano więc trzecią analizę śródkresową, po około 440 zgonach. Po dostosowaniu p-wartość na poziomie 0,021 lub mniej była wymagana do wskazania istotności statystycznej;

Wyniki dla obu grup zostały porównane z wykorzystaniem testu log-rank ze stratyfikacją przeprowadzoną według analogicznych czynników jak w randomizacji. Mediany oszacowano metodą Kaplana-Meiera. HR i 95% CI określono przy pomocy stratyfikowanego modelu regresji Coxa (z leczeniem jako jedyną współzmienną) – stratyfikowany według PSADT (<6 mies. vs ≥6 mies.) oraz wcześniejszego lub równoczesnego stosowania leków działających na kości (tak vs nie);

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek ≥18 lat;
- ⊗ patologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolak prostaty bez zróżnicowania neuroendokrynogennego, cech komórek sygnetowatych (ang. *signet cell*) lub cech drobnokomórkowych (ang. *small cell*);
- ⊗ trwająca terapia ADT z zastosowaniem agonisty/antagonisty GnRH lub przebyta obustronna orchidektomia (kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna);
- ⊗ rosnące stężenie PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (stężenie testosteronu w osoczu ≤1,73 nmol/l (0,50 ng/ml) w badaniach przesiewowych);
- ⊗ bezobjawowy rak prostaty;
- ⊗ progresja choroby mimo stosowania ADT definiowana jako uzyskanie minimum 3 rosnących wartości stężenia PSA (PSA1<PSA2<PSA3) w ocenie lokalnego laboratorium, w odstępie co najmniej 1 tygodnia między każdym oznaczeniem;
- ⊗ ostatnie lokalne oznaczenie stężenia PSA oraz oznaczenie stężenia PSA w badaniach przesiewowych oceniane przez centralne laboratorium wynoszące ≥2 µg/l (2 ng/ml). W przypadku wcześniejszego stosowania inhibitora receptora androgenowego, powyższe stężenia muszą być uzyskane w czasie co najmniej 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki inhibitora;
- ⊗ PSADT ≤10 miesięcy (obliczony przez sponsora);
- ⊗ brak wcześniejszych lub obecnych dowodów na obecność przerzutów choroby<sup>49</sup>, ocenianych na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w przypadku tkanek miękkich oraz na podstawie scyntygrafii radionuklidowej całego ciała w przypadku chorób kości. Jeżeli w skanach kości wykazano patologiczną zmianę sugerującą chorobę przerzutową, chory mógł być włączony do badania,

<sup>49</sup> po włączeniu do badania u 23 (2,5%) chorych z grupy badanej i 14 (3,0%) chorych z grupy kontrolnej stwierdzono obecność przerzutów



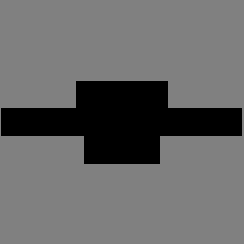
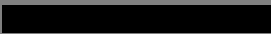


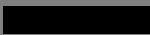







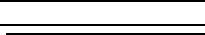



**PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)**

jedynie w przypadku, gdy kolejna wykonana metoda obrazowania nie wykazała przerzutów do kości. Jeżeli wynik okazał się niejednoznaczny lub potwierdził obecności choroby przerzutowej, chorego nie włączano do badania. Chorzy z chorobami tkanek miękkich w obrębie miednicy mogli być włączeni do badania, jeśli zmiany nie kwalifikowały się jako zmiany docelowe (np. zmiany w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty były dopuszczalne, jeśli krótka oś największego węzła chłonnego wynosiła <15 mm). Ocenę radiograficzną przeprowadzono w lokalnych ośrodkach badawczych i potwierdzano centralną, zaślepioną, niezależną oceną radiologiczną przeprowadzoną przez Parexel International;

- ⊗ stan sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1;
- ⊗ oczekiwany czas życia ≥12 miesięcy;
- ⊗ w przypadku chorych otrzymujących bisfosfoniany lub denosumab, dawka leku musiała być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Chorzy ci musieli kontynuować terapię lekami działającymi na kości aż do potwierdzenia progresji choroby przerzutowej w centralnej ocenie radiologicznej;
- ⊗ zdolność do połknięcia badanego leku oraz przestrzegania wymagań badania;
- ⊗ chorzy mężczyźni oraz ich partnerki będący w wieku rozrodczym musieli stosować 2 zaakceptowane metody antykoncepcyjne (jedną z nich musiała być stosowanie prezerwatyw) począwszy od badania skringowego, kontynuując aż do 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wcześniejsze stosowanie wymienionych terapii: chemioterapia cytotoksyczna stosowana w leczeniu raka prostaty, aminoglutetymid, ketokonazol, octan abirateronu, enzalutamid lub dowolny badany lek, który działa hamująco na receptor androgenowy lub syntezę androgenów;
- ⊗ stosowanie następujących leków: inhibitorów receptora androgenowego (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu i octanu cyproteronu), estrogenów, inhibitorów 5-alfa reduktazy (finasterydu i dutasterydu), steroidów (prednizonu i innych) i terapii biologicznych stosowanych w terapii raka prostaty (szczepionek, immunoterapii i przeciwciał monoklonalnych) w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ stosowanie badanych leków w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ stwierdzenie lub podejrzenie przerzutów do mózgu lub aktywnej choroby mózgu i rdzenia kręgowego;
- ⊗ stwierdzone w wywiadzie drgawki lub stan predysponujący do wystąpienia napadu drgawek (np. wcześniej przeżyty udar korowy mózgu lub istotny uraz mózgu). Stwierdzone w wywiadzie przypadki utraty przytomności lub przejściowy atak niedokrwienny w czasie 12 miesięcy przed randomizacją;
- ⊗ stwierdzony w wywiadzie, w czasie 3 lat przed randomizacją, inny inwazyjny nowotwór, z wyjątkiem w pełni wyleczonego raka z niewielkim prawdopodobieństwem nawrotu (w opinii zarówno monitora badania, jak i badacza);
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów <1000/μl, liczba płytek krwi <100000/μl lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl (6,2 mmol/l) w badaniu skringowym. Chory nie mógł otrzymywać czynników wzrostowych ani być poddany transfuzji krwi w czasie 7 dni przed badaniem krwi w ramach badań przesiewowych;
- ⊗ stężenie bilirubiny całkowitej ≥1,5 x GGN (górna granica normy; z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej ≥2,5 x GGN w badaniu skringowym;
- ⊗ stężenie kreatyniny >2 mg/dl (177 μmol/l) w badaniu skringowym;
- ⊗ stężenie albuminy <3,0 g/dl (30 g/l) w badaniu skringowym;
- ⊗ stwierdzona klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa:
  - zawał mięśnia sercowego w czasie 6 miesięcy przed badaniem skringowym;
  - niekontrolowana dusznica w czasie 3 miesięcy przed badaniem skringowym;
  - zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub stwierdzona w wywiadzie zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA, pod warunkiem stwierdzenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca ≥50% na echokardiogramie (wykonany w ramach badań skringowych) lub w angiografii radioizotopowej (ang. *multigated acquisition scan*; wykonana w czasie 3 miesięcy przed randomizacją);
  - stwierdzona w wywiadzie klinicznie istotna arytmia komorowa (np. utrzymująca się arytmia komorowa, migotanie komór, *torsades de pointes*);
  - stwierdzony w wywiadzie blok przewodnictwa typu Mobitz II lub III, bez obecności stałego stymulatora serca;
  - stwierdzone w badaniu skringowym niedociśnienie, określone jako ciśnienie skurczowe krwi <86 mmHg;
  - bradykardia określona przez częstość akcji serca <45 uderzeń na minutę w badaniu elektrokardiograficznym (wykonanym w ramach badań skringowych) oraz w badaniu fizykalnym;
  - stwierdzone w badaniu skringowym niekontrolowane nadciśnienie, określone jako ciśnienie skurczowe krwi >170 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mmHg;
- ⊗ zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na absorpcję (np. gastrektomia, czynna choroba wrzodowa w czasie 3 miesięcy przed randomizacją);
- ⊗ poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tygodni przed randomizacją;

<b>PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reakcja nadwrażliwości na aktywny składnik farmaceutyczny lub jakikolwiek składnik kapsułek;</li> <li>⊗ jakakolwiek współistniejąca choroba, zakażenie lub współwystępujące schorzenie, które zakłóca możliwość brania udziału w badaniu, które naraża chorego na zbędne ryzyko lub komplikuje interpretację danych (w opinii badacza lub monitora badania).</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr		ENZ+ADT	PLC+ADT
Liczba chorych		933	468
Mężczyźni, n (%)		933 (100,0)	468 (100,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		74 (50; 95)	73 (53; 92)
Wiek, n (%)	<75 lat	489 (52,4)	267 (57,1)
	≥75 lat	444 (47,6)	201 (42,9)
Rejon geograficzny, n (%)	Europa	458 (49,1)	232 (49,6)
	Ameryka Północna	141 (15,1)	63 (13,5)
	Reszta świata	334 (35,8)	173 (37,0)
Stan sprawności w skali ECOG**, n (%)	0	747 (80,1)	382 (81,6)
	1	185 (19,8)	85 (18,2)
	Brak danych	1 (0,1)	1 (0,2)
Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, n (%)***	2-4 punkty	21 (2,3)	12 (2,6)
	5-7 punktów	491 (52,6)	230 (49,1)
	8-10 punktów	381 (40,8)	207 (44,2)
	Nieznany	40 (4,3)	19 (4,1)
Stężenie PSA w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]		11,1 (0,8; 1071,1)	10,2 (0,2; 467,5)
PSADT, mediana, (zakres) [mies.]		3,8 (0,4; 37,4)	3,6 (0,5; 71,8)
PSADT, n (%)	<6 mies.	715 (76,6) <sup>^</sup> / 719 (77,1) <sup>^^</sup>	361 (77,1) <sup>^</sup> / 361 (77,1) <sup>^^</sup>
	≥6 mies.	217 (23,3) <sup>^</sup> / 214 (22,9) <sup>^^</sup>	107 (22,9) <sup>^</sup> / 107(22,9) <sup>^^</sup>
	Brak danych	1 (0,1)	0 (0,0)
			
			
			
			
			
Stosowanie leków działających na kości na początku badania, n (%)***	Nie	913 (97,9)	462 (98,7)
	Tak	20 (2,1)	6 (1,3)
Stosowanie leków działających na kości na początku lub w trakcie badania, n (%)	Nie	828 (88,7) <sup>^</sup> / 837 (89,7) <sup>^^</sup>	420 (89,7) <sup>^</sup> / 419 (89,5) <sup>^^</sup>
	Tak	105 (11,3) <sup>^</sup> / 96 (10,3) <sup>^^</sup>	48 (10,3) <sup>^</sup> / 49 (10,5) <sup>^^</sup>



<b>PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)</b>				
Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania, n (%)***	>1 terapia		901 (96,6)	444 (94,9)
	GKS systemowe	Ogółem	18 (1,9)	8 (1,7)
		Deksametazon	9 (1,0)	6 (1,3)
	Leki działające na kości	Ogółem	20 (2,1)	6 (1,3)
		Denosumab	11 (1,2)	3 (0,6)
	Terapie hormonalne	Ogółem	894 (95,8)	440 (94,0)
		Bikalutamid	513 (55,0)	270 (57,7)
		Buserelina	12 (1,3)	8 (1,7)
		Degareliks	68 (7,3)	36 (7,7)
		Dietylostilbestrol	15 (1,6)	8 (1,7)
		Flutamid	102 (10,9)	45 (9,6)
		Goserelina	337 (36,1)	185 (39,5)
		Leuprorelina	459 (49,2)	228 (48,7)
		Nilutamid	24 (2,6)	12 (2,6)
	Hormony płciowe oraz modulatory układu rozrodczego	Ogółem	185 (19,8)	100 (21,4)
		Cyproteron	94 (10,1)	55 (11,8)
		Leki urologiczne	91 (9,8)	54 (11,5)
Tamsulozyna		17 (1,8)	16 (3,4)	
		7 (0,8)	9 (1,9)	
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana: ENZ+ADT</b>				
ENZ w dawce 160 mg (4 kapsułki po 40 mg), p.o., raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku.				
Dozwolona była redukcja dawki leku do 120 lub 80 mg/dobę.				
<b>Interwencja kontrolna: PLC+ADT</b>				
Placebo, w postaci 4 kapsułek podawanych p.o., raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku.				
Terapie stosowano do momentu wystąpienia progresji radiograficznej w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej. Zaprzestanie leczenia było możliwe wyłącznie z powodu zwiększenia stężenia PSA. Jednakże dopuszczalne było przerwanie terapii w oparciu o postęp kliniczny lub działanie toksyczne analizowanych schematów terapeutycznych.				
Chorzy, u których wystąpiła toksyczność $\geq 3$ . stopnia nasilenia, którą przypisano badanej terapii i która nie mogła zostać opanowana przez zastosowanie odpowiedniej interwencji medycznej, mogli przerwać stosowanie analizowanej interwencji przez 1 tydzień lub do czasu, aż toksyczność ulegnie redukcji do $\leq 2$ . lub niższego stopnia nasilenia. Następnie można było wznowić podawanie zaślepionej terapii w pierwotnie stosowanej dawce (160 mg/dobę) lub dawce zredukowanej (120 lub 80 mg/dobę) w porozumieniu z monitorem medycznym.				
Jeśli zaślepiiony badany lek podawano jednocześnie z silnym inhibitorem cytochromu CYP2C8, dawkę zaślepionego badanego leku zmniejszono do 80 mg/dobę. W przypadku przerwania równoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP2C8, zaślepioną dawkę leku badanego przywracano do dawki stosowanej przed rozpoczęciem stosowania silnego inhibitora CYP2C8.				
Publikacje Hussain 2018, Tombal 2019:				
Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 18,4 mies. (IQR: 9,7; 27,2) w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 mies. (IQR: 6,4; 18,7) w grupie PLC+ADT. Średni (SD) czas trwania leczenia wynosił natomiast 18,76 (10,67) mies. u 930 chorych z grupy ENZ+ADT oraz 13,15 (9,01) mies. u 465 chorych z grupy PLC+ADT***				

**PROSPER (publikacja Sternberg 2020, Hussain 2018, Tombal 2019)**

Do daty odcięcia danych 634 chorych z grupy ENZ+ADT oraz 176 chorych z grupy PLC+ADT otrzymywało przydzielone leczenie.

321 (34,4%) chorych z grupy badanej i 60 (12,8%) chorych z grupy kontrolnej otrzymywało leczenie przez co najmniej 24 mies.

Dla danych przedstawionych na podstawie publikacji *Sternberg 2020* mediana czasu trwania leczenia wynosiła 33,9 mies. (95% CI: 0,2; 68,8) w grupie ENZ i 14,2 mies. (95% CI: 0,1; 51,3) w grupie PLC. Całkowita ekspozycja w pacjento-latach wynosiła 2613,41 w grupie ENZ i 634,45 w grupie PLC.

**Leczenie wspomagające:**

Chorzy mogli stosować bisfosfoniary lub denosumab, w stabilnej dawce (stabilna dawka utrzymywana przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją). Chorzy ci musieli kontynuować terapię lekami działającymi na kości aż do potwierdzenia progresji choroby przerzutowej w centralnej ocenie radiologicznej. Chorych zachęcano do standardowej suplementacji wapniem i witaminą D.

Rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem chemioterapii cytotoksycznej, inhibitorów receptora androgenowego i badanych leków) w momencie stwierdzenia progresji radiograficznej nie wskazywało jednoznacznie na konieczność zaprzestania terapii badanym lekiem, jeśli badacz uznał, iż kontynuowanie danego leczenia niesie ze sobą korzyści.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ przerzuty choroby lub zgon bez oznak progresji radiograficznej;
- ⊗ przeżycie całkowite;
- ⊗ progresja PSA;
- ⊗ odpowiedź PSA;
- ⊗ pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊗ pierwsze zastosowanie chemioterapii cytotoksycznej;
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ przeżycie wolne od chemioterapii;
- ⊗ progresja bólu;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgodnie z zasadami ekstrakcji:
  - punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji krótszym niż maksymalny w ramach analizy okresowej lub końcowej (istotne statystycznie/kliniczne wyniki dla krótszych okresów obserwacji przedstawiano jedynie w sposób opisowy);
  - punkty końcowe, dla których wyniki przedstawiono jedynie dla 1 grupy chorych, co uniemożliwiło wnioskowanie na temat istotności statystycznej różnic między grupami;
  - wyniki dot. parametrów laboratoryjnych oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa w dokumencie *EMA AR 2019*;
- ⊗ dane przedstawione w *EMA AR 2019* jako 25/75 percentyl dla danych przedstawionych jako czas do wystąpienia określonego zdarzenia – w analizie uwzględniano mediany i 95% CI, a także dane przedstawione jako różnica we wskaźnikach odpowiedzi razem z 95% CI – w analizie uwzględniono wyniki przedstawione jako n (%) i samodzielnie obliczano OR/RD dla danych dychotomicznych;
- ⊗ dane z publikacji *Tombal 2019* przedstawione na rysunkach, z których możliwe było odczytanie wartości uzyskanych na końcu badania dla danego punktu końcowego (np. fig. 4., S4) – w analizie uwzględniono dane przedstawione jako zmiany (LSM (95% CI)), natomiast rysunki umożliwiły interpretację wyników także dla wcześniejszych okresów obserwacji, co przedstawiono w analizie w sposób opisowy;
- ⊗ wyniki dot. bezpieczeństwa oceniane w dokumencie *EMA AR 2019*, dla których dane przedstawiono łącznie dla różnych badań, w których chorzy stosowali ENZ (w tym dla badań wykluczonych z niniejszej analizy);
- ⊗ zgony przedstawione w tabeli 39. w dokumencie *EMA AR 2019*, gdyż te same zdarzenia przedstawiono w ramach analizy skuteczności, dla populacji ITT;
- ⊗ dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na s. 56. dokumentu *EMA AR 2019*, gdyż biorąc pod uwagę rozbieżność informacji przedstawionych w tekście dokumentu i w tabeli 27., nie można wykluczyć również błędnego przedstawienia wyników dla pozostałych grup zaburzeń, których nie uwzględniono w tabeli (np. zakażeń i zarażeń pasożytniczych);
- ⊗ dane dla chorych u których zastosowano przejście krzyżowe.

\*ten sam chory mógł być uwzględniony w obrębie  $\geq 1$  kategorii wykluczenia z badania, natomiast w obrębie danej kategorii mógł być uwzględniony tylko raz

---

\*\*wynik w skali od 0 do 5, wyższy wynik wskazuje na większą niesprawność, wynik równy 5 oznacza zgon

\*\*\*dane z dokumentu *EMA AR 2019*

^według publikacji *Tombal 2019* przedstawione dane dotyczyły informacji zebranych na podstawie kart obserwacji klinicznej

^^według publikacji *Tombal 2019* przedstawione dane dotyczyły informacji zebranych na podstawie systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej

#



## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 46.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Alpajaro 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Alpajaro S. I. R., Harris J. A. K., Evans C. P., <i>Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies</i> , Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2019, 22 (1): 16-23
<b>Altavilla 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Altavilla A.; Casadei C.; Lolli C. i in., <i>Enzalutamide for the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer.</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2020 (no pagination)
<b>ASCO 2017</b>	Niewłaściwa populacja	Wytyczne ASCO 2017 (opisane w <i>Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™</i> ), w których nie przedstawiono informacji na temat zastosowania ENZ w docelowej populacji chorych na nmCRPC.	Virgo K.S., Basch E., Loblaw A. i in., <i>Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion</i> , Journal of Clinical Oncology 2017, 35 (17): 1952-1964
<b>Brave 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Brave M., Weinstock C., Brewer J. i in., <i>An FDA Review of Drug Development in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer.</i> , Clin Cancer Res. 2020 Sep 15;26(18):4717-4722
<b>Chowdhury 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla APA vs ENZ na podstawie 2 badań klinicznych.	Chowdhury S., Oudard S. i in., <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , Advances in Therapy 2020. 37 (1) (pp 512-526)
<b>Chowdhury 2020a</b>	Niewłaściwa metodyka	. W badaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla APA vs ENZ na podstawie 2 badań klinicznych.	Chowdhury S.; Oudard S.; Uemura H. i in., <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> . Advances in Therapy 2020. 37 (1) (pp 501-511)
<b>Desmukh 2014</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ponadto, opracowanie nie zawiera informacji na temat zastosowania ENZ w docelowej populacji chorych na nmCRPC.	Deshmukh R. R., Schmitt S. M., Hwang C. i in., <i>Chemotherapeutic inhibitors in the treatment of prostate cancer</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy 2014, 15 (1): 11-22
<b>EAU 2011</b>	Niewłaściwa populacja	Wytyczne EAU 2011, w których nie przedstawiono informacji na temat zastosowania ENZ	Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. i in., <i>EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer</i> , European Urology 2011, 59: 572-583

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w docelowej populacji chorych na nmCRPC.	
<b>EAU 2014</b>	Niewłaściwa populacja	Wytyczne <i>EAU 2014</i> , w których nie przedstawiono informacji na temat zastosowania ENZ w docelowej populacji chorych na nmCRPC.	Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J. i in., <i>EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , European Urology 2014, 65: 467-479
<b>Esther 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Esther J.; Dorff T.B.; Maughan B.L. <i>Recent developments in the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> . Cancer Treatment and Research Communications 2020,. 24 (no pagination)
<b>Fujiwara 2020</b>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy wyłącznie populacji chorych z Japonii. W badaniu nie podano informacji na temat dawki ENZ stosowanej przez chorych.	Fujiwara M.; Yuasa T.; Komai Y. i in., <i>Author NameID" Efficacy, Prognostic Factors, and Safety Profile of Enzalutamide for Non-metastatic and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Single-Center Analysis in Japan</i> Targeted Oncology 2020. 15 (5) (pp 635-643)
<b>Gupta 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gupta R.; Sheng I.Y.; Barata P.C.; Garcia J.A., <i>Non-metastatic castration-resistant prostate cancer: current status and future directions</i> . Expert Review of Anticancer Therapy 2020,. 20 (6) (pp 513-522)
<b>Heidegger 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Heidegger I.; Brandt M.P.; Heck M.M., <i>Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best?</i> . Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020, 38 (4) (pp 129-136)
<b>Kamel 2017</b>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne nie zawierające informacji na temat zastosowania ENZ w docelowej populacji chorych na nmCRPC.	Kamel M. H., Raheem O. A., Davis R., <i>New horizons in the management of castrate-resistant prostate cancer</i> , Journal of Clinical Urology 2017, 1-8
<b>Lee 2020</b>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla ENZ w populacji docelowej	Lee H.Y., Chen H.-L., Teoh J.Y.-C.; i in., <i>Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses</i> . Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2020. (no pagination)
<b>Malinowski 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Malinowski B., Wiciński M., Musiała N., i in., <i>Previous, Current, and Future Pharmacotherapy and Diagnosis of Prostate Cancer-A Comprehensive Review</i> , Diagnostics (Basel). 2019 Oct 25;9(4):161
<b>Morgans 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Morgans A.K.; Shore N.; Cope D.; i in., <i>Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer</i> . Urologic

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Oncology: Seminars and Original Investigations. (no pagination), 2020
<b>Moussa 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Moussa M.; Papatsoris A.; Abou Chakra M. i in., <i>Pharmacotherapeutic strategies for castrate-resistant prostate cancer</i> . Expert Opinion on Pharmacotherapy 2020. 21 (12) (pp 1431-1448)
<b>Rajaram 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rajaram P., Rivera A., Muthima K. i in., <i>Second-Generation Androgen Receptor Antagonists as Hormonal Therapeutics for Three Forms of Prostate Cancer</i> , Molecules. 2020 May 24;25(10):2448
<b>Ritch 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ritch C., Cookson M., <i>Recent trends in the management of advanced prostate cancer</i> , F1000Res 2018, 7 (F1000 Faculty Rev), 1513: 1-7
<b>Roviello 2020</b>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu przedstawiono wyniki łącznej analizy danych dla nowych terapii hormonalnych	Roviello G.; Gatta Michelet M.R.; D'Angelo A.; Nobili S., <i>Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials</i> ., Clinical and Translational Oncology 2020. 22 (7) (pp 1033-1039)
<b>Saad 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania PROSPER w której analizowano dane w podgrupach chorych w zależności od progresji PSA. Zgodnie z kryteriami włączenia analizy <i>post-hoc</i> będą uwzględniane tylko w uzasadnionych przypadkach.	Saad F., Sternberg C.N.; Efstathiou E i in., <i>Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring</i> . European Urology. 2020 (no pagination)
<b>Shah 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shah H., Vaishampayan U., <i>Therapy of Advanced Prostate Cancer: targeting the Androgen Receptor Axis in Earlier Lines of Treatment</i> , Targeted oncology 2018, VL: 13, NO: 6, PG: 679-689
<b>Swami 2020</b>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz	Swami U.; Agarwal N., <i>Improvement in overall survival with Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> . Cancer Treatment and Research Communications 2020. 25 (no pagination)
<b>Tran 2019</b>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań dot. zastosowania ENZ w populacji chorych na nmCRPC.	Tran K., McCormack S., <i>Androgen Receptor Targeted Agents for Castration Resistant Prostate Cancer: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness</i> [Internet], Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019, 1-30

## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 47.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 48.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena	Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2. Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3. Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4. Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5. Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6. Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8. Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		



Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			



przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 49.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 50.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.  Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>

**Tabela 51.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	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)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## 7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 54.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>⊗ metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3.5.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.10, 3.11.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.2.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.6.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.10, 3.11.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdział 3.13.

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	25
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy .....	31
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	35
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>PROSPER</i> .....	49
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	51
Tabela 6. Czas przeżycia wolnego od przerzutów na podstawie badania <i>PROSPER</i> ....	57
Tabela 7. Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	61
Tabela 8. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przerzutów lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	64
Tabela 9. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	66
Tabela 10. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	70
Tabela 11. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	74
Tabela 12. Czas do progresji PSA na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	74
Tabela 13. Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania <i>PROSPER</i> ..	75
Tabela 14. Prawdopodobieństwo braku progresji PSA na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	76
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	76

---

Tabela 16. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	78
Tabela 17. Częstość występowania pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	80
Tabela 18. Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszego nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	83
Tabela 19. Czas do pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	84
Tabela 20. Częstość występowania pierwszego zastosowania chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	84
Tabela 21. Prawdopodobieństwo niezastosowania pierwszej chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	85
Tabela 22. Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	87
Tabela 23. Częstość występowania degradacji łącznego wyniku FACT-P na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	90
Tabela 24. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	92
Tabela 25. Czas przeżycia wolnego od chemioterapii na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	94
Tabela 26. Częstość rozpoczęcia pierwszej terapii cytotoksycznej lub zgonu na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	95
Tabela 27. Czas do progresji bólu na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	97
Tabela 28. Częstość występowania progresji dolegliwości bólowych na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	98
Tabela 29. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia progresji bólu na podstawie badania <i>PROSPER</i> .....	98

---



---

<b>Tabela 30. Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI-SF względem wartości początkowych na podstawie badania PROSPER .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania PROSPER.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania PROSPER.....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania PROSPER.....</b>	<b>112</b>
<b>Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROSPER.....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PROSPER.....</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Xtandi™ .....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™ .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 38. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™ .....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 39. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej.....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>180</b>
<b>Tabela 41. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 42. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>182</b>

---

---

<b>Tabela 43. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>202</b>
<b>Tabela 45. Kryteria Cook.....</b>	<b>205</b>
<b>Tabela 46. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>205</b>
<b>Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 49. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 50. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>210</b>
<b>Tabela 51. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>210</b>
<b>Tabela 52. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>211</b>

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....	28
--	----

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Analiza problemu decyzyjnego Xtandi™</i>	<i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
<i>Armstrong 2019</i>	Armstrong A. J., Szmulewitz R. Z., Petrylak, D. P. i in., <i>ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37, 1-15
<i>Attard 2018</i>	Attard G., Saad F., Tombal B. F. i in., <i>Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018, 36, 15_suppl: 5043-5043, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
<i>CADTH 2019a</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Enzalutamide (Xtandi) for non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , 2019, 1-95
<i>ChPL Xtandi™</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™</i> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 24.11.2020 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997, 126 (5): 376-380
<i>CTCAE 2017</i>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0</i> Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
<i>Davis 2019</i>	Davis I. D., Martin A. J., Stockler M. R. i in., <i>Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer</i> , <i>N Engl J Med</i> 2019, 381: 121-131
<i>EMA 2015</i>	European Medicines Agency, <i>Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man</i> , <i>EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2</i> , 2015, 1-20
<i>Fizazi 2019</i>	Fizazi K., Shore N., Tammela T.I. i in., <i>Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , <i>N Engl J Med</i> 2019; 380:1235-1246
<i>FDA 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
<i>FDA 2018a</i>	Food and Drug Administration, <i>Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials Guidance for Industry, Draft Guidance</i> , 2018, 1-7
<i>Higgins 2020</i>	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1</i> , The Cochrane Collaboration 2020, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu 23.11.2020 r.)
<i>Hussain 2009</i>	Hussain M., Goldman B., Tangen C. i in., <i>Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2009, 27 (15): 2450-2456
<i>ICER 2018</i>	Institute for Clinical and Economic Review, <i>A Look at Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , 2018, 1-7

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jadad 1996	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996, 17: 1-12
Klasyfikacja ICD-10	Klasyfikacja ICD-10, <a href="http://onkologia-online.pl/icd10/index">http://onkologia-online.pl/icd10/index</a> (data dostępu 23.11.2020 r.)
Koblańska 2019	Koblańska M., <i>Badanie kliniczne ARCHES: dodanie enzalutamidu poprawia wyniki leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego</i> , Termedia 2019, <a href="https://www.termedia.pl/onkologia/Badanie-kliniczne-ARCHES-dodanie-enzalutamidu-poprawia-wyniki-leczenia-hormonowrażliwego-raka-gruczolu-krokowego,33553.html">https://www.termedia.pl/onkologia/Badanie-kliniczne-ARCHES-dodanie-enzalutamidu-poprawia-wyniki-leczenia-hormonowrażliwego-raka-gruczolu-krokowego,33553.html</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J. H. i in., <i>Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer)</i> , e17058, Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
Miyake 2019	Miyake H., Matsushita Y., Watanabe H. i in., <i>Comparative assessment of prognostic outcomes between first-generation antiandrogens and novel androgen-receptor-axis-targeted agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , International Journal of Clinical Oncology 2019 [Epub ahead of print], 1-6
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Enzalutamide for hormone-relapsed nonmetastatic prostate cancer</i> , Technology appraisal guidance, ta 580, 15 May 2019, 1-21
NICE 2019a	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal, Enzalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1359]</i> , Appraisal Committee Meeting – 4 December 2018, 1-483
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358 (j4008): 1-8
Slovin 2018	Slovin S., Clark W., Carles J. i in., <i>Seizure Rates in Enzalutamide-Treated Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Risk of Seizure: The UPWARD Study</i> , JAMA Oncol 2018, 4 (5): 702-706
Smith 2018	Smith M.R., Mehra M., Nair S. i in., <i>Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> , Journal of Clinical Oncology 2018, 5032, <a href="http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5032">http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5032</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
PRISMA	PRISMA Statement, <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu 13.11.2020 r.)
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, <i>Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem</i>







Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2017a	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017, EMA/PRAC/631448/2017, 1-107</i>
PRAC 2018	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, EMA/PRAC/394603/2018, 1-113</i>
PRAC 2018a	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 July 2018, EMA/PRAC/576790/2018, 1-122</i>
PRAC 2018b	European Medicines Agency, <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018, EMA/PRAC/675727/2018, 1-137</i>
WHO UMC 2020	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Xtandi</i> , 2020, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 24.11.2020 r.)