



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid)
w leczeniu raka gruczołu krokowego
opornego na kastrację (ICD-10: C61)
u chorych po leczeniu octanem abirateronu,
u których nie wystąpiła oporność krzyżowa

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

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, 01.12.2020 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 90/11

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis punktów końcowych; • Opracowywanie wyników; • Podsumowanie i wnioski; • Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie selekcji badań; • Kontrola merytoryczna i kontrola wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Ocena krytyczna i opis badań włączonych do analizy; • Ocena i opis przeglądów systematycznych; • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Ocena krytyczna i opis badań włączonych do analizy; • Ocena i opis przeglądów systematycznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie selekcji badań; • Ocena krytyczna i opis badań włączonych do analizy; • Ocena i opis przeglądów systematycznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie selekcji badań.

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

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	16
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań	19
3.3. Ocena jakości badań.....	19
3.4. I etap przeglądu – przegląd systematyczny dla interwencji badanej	20
3.4.1. Strategia wyszukiwania	20
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	21
3.4.3. Badania włączone	24
3.5. II etap przeglądu – przegląd systematyczny dla komparatora	26
3.5.1. Uzasadnienie strategii dla komparatora	26
3.5.2. Strategia wyszukiwania	29
3.5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.5.4. Badania włączone	31
3.6. Publikacje włączone	33
3.6.1. Opracowania wtórne	33
3.6.2. Badania pierwotne	35

3.6.3. Dodatkowe publikacje	53
3.7. Ekstrakcja danych.....	54
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	56
3.9. Ocena skuteczności dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ	57
3.9.1. Przeżycie całkowite	59
3.9.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	62
3.9.3. Progresja choroby	65
3.9.4. Odpowiedź PSA	67
3.9.5. Jakość życia.....	69
3.10. Ocena skuteczności dla ścieżki leczenia DOC → ABI → BSC	70
3.10.1. Przeżycie całkowite	72
3.11. Ocena skuteczności ścieżki DOC → ABI → ENZ względem ścieżki DOC → ABI → BSC	74
3.11.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)	74
3.11.2. Przeżycie po progresji (PPS).....	75
3.12. Ocena skuteczności ścieżki ABI → ENZ względem ścieżki ENZ → ABI.....	77
3.13. Ocena bezpieczeństwa dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ.....	83
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania obserwacyjnego <i>Schmid 2014</i>	84
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badanie eksperymentalnego <i>de Bono 2018</i>	86
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	89

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	90
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	91
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	96
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2018</i>	98
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	98
3.15.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	100
4. Ograniczenia.....	102
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	104
6. Dyskusja	109
7. Załączniki	113
7.1. Parametry OS, PFS dla ścieżki DOC →ABI	113
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	115
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	118
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	120
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	121
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	131
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	137
7.7.1. Badania dla interwencji	137
7.7.2. Badania dla komparatora	159
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	182
7.9. Skale oceny jakości badań.....	210

7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	217
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	218
8. Spis tabel	220
9. Spis rysunków	223
10. Bibliografia.....	224

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABI	octan abirateronu
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
AKL	Analiza Kliniczna
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALB	albumina
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna (zasadowa)
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
cPFS	ang. <i>clinical progression-free survival</i> – przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby
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
CYP	ang. <i>cytochrome P450</i> – cytochrom P450
CYP17	ang. <i>Cytochrome P450 Family 17</i> – Cytochrom P450 17
CYP2D6	ang. <i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6</i> – Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	ang. <i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i> – Cytochrom P450 3A4
DEK	deksametazon
DER	ang. <i>duration of ENZ response</i> – czas trwania odpowiedzi na ENZ
DOC	docetaksel
ECC	ang. <i>European Cancer Congress</i> – Europejski Kongres Nowotworowy
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

Skrót	Rozwinięcie
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
FCH-PET/CT	Pozytonowa Tomografia Emisyjna z choliną
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropiny
HGB	hemoglobina
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRR	ang. <i>homologous recombination repair</i> – mechanizm naprawy na drodze rekombinacji homologicznej
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
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system randomizacyjny
KAB	kabazytaksel
KET	ketokonazol
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
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
mg	miligram
MRi	ang. <i>Magnetic Resonance imaging</i> – Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTD	maksymalna tolerowana dawka
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
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
n/o	nie osiągnięto
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale
NPP	ang. <i>Named patient programs</i> – Program Leczenia Indywidualnego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OLA	olaparib
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PARP	ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i> – Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)
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
PCWG2	ang. <i>Prostate Cancer Working Group-2</i> – Grupa robocza ds. badań klinicznych raka prostaty
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PFS-PSA	ang. <i>progression-free survival - prostate-specific antigen</i> – przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej na podstawie poziomu PSA
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
POST-CHEMO	ang. <i>post-chemotherapy</i> – po chemioterapii
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRE	prednizon / prednizolon
PRE-CHEMO	ang. <i>pre-chemotherapy</i> – przed chemioterapią
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

Skrót	Rozwinięcie
QT	odstęp QT
QTc	skorygowany odstęp QT
RANKL	ang. <i>receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand</i> – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB ligand
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>Real World Evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMQ	ang. <i>standardized MedDRA query</i> – standardowe zapytanie MedDRA
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – zdarzenia kostne
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tj.	to jest
TK/CT	Tomografia Komputerowa / ang. <i>Computed Tomography</i> – Tomografia Komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNM	ang. <i>Tumor-Node-Metastasis</i> – stopień patomorfologicznego zaawansowania
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UICC	ang. <i>Union internationale contre le cancer</i> – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. 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.

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted] • [Redacted]
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Xtandi™</i>: 160 mg w jednorazowej dawce dobowej.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się zróżnicowany zakres terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego. Zgodnie z opisem populacji wnioskowanej dla komparatora poszukiwano badań odzwierciedlających następujące ścieżki leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI → BSC; • ABI → DOC → BSC. <p>Wstępne przeszukanie baz oraz rejestrów badań klinicznych wykazało brak badań, w których w jednym z ramion choroby po niepowodzeniu leczenia docetakselem i octanem abirateronu stosowaliby BSC lub PLC. W związku z powyższym w sytuacji braku badań dla BSC/PLC rozważano włączenie badań dla następujących ścieżek leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI; • ABI → DOC.
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite chorych; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • progresja, odpowiedź PSA; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, ocena nasilenia bólu); • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • 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). • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (<i>Nunzio 2018, Summers 2017, Zhang 2017, Lebdai 2016, Chi 2015, Maines 2015, Roviello 2015, Francini 2014, Mukherji 2014, Petrelli 2015</i>) spełniających kryterium populacji i interwencji.</p> <p>Do analizy włączono również badania pierwotne. Dla badanej interwencji tj. sekwencji DOC → ABI → ENZ odnaleziono łącznie 9 badań (10 publikacji), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie eksperymentalne: <i>de Bono 2018</i>; • 7 badań obserwacyjnych, retrospektywnych: <i>Davies 2016; Badrising 2016</i> (wraz z publikacją <i>Badrising 2014</i>); <i>Azad 2015, Brasso 2015, Caffo 2015, Zhang 2015, Thomsen 2014</i>; • 1 badanie obserwacyjne, prospektywne: <i>Schmid 2014</i>. <p>Dla komparatora, tj. sekwencji DOC → ABI odnaleziono 9 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania eksperymentalne: <i>Clarke 2018, Satoh 2014</i> oraz badanie <i>COU-AA-301</i> (<i>de Bono 2011, Fizazi 2012</i>); • 6 badań obserwacyjnych, retrospektywnych: <i>Lin 2019, Caffo 2015a, Gunduz 2015, de Giorgi 2014, Houts 2014 i Peer 2014</i>.
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p><u>Zestawienie wyników dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ oraz DOC → ABI → BSC¹</u></p> <p>Analiza skuteczności terapii przeprowadzona w populacji chorych po poprzednim leczeniu docetakselem i octanem abirateronu wskazuje na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z chorymi stosującymi najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Mediana czasu przeżycia dla ścieżki DOC → ABI → ENZ wyniosła 18 miesięcy (badanie <i>de Bono 2018</i>), z kolei dla sekwencji DOC → ABI → BSC jedynie 7 mies. (badanie <i>COU-AA-301</i>) i 8 miesięcy (badanie <i>Clarke 2018</i>).</p>

¹ w analizie zaprezentowano medianę OS dla ścieżki komparatora wyznaczoną w oparciu o estymowaną krzywą przeżycia chorych. Krzywą oszacowano na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*. Tak oszacowaną medianę OS należy traktować jako główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności badanej interwencji względem komparatora.

Mediana OS dla schematu leczenia DOC → ABI → ENZ zawierała się w zakresie **od 4,8 do 18 miesięcy**. Z kolei wartość parametru PPS (różnica median) dla sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC wynosiła **od 4,5 do 12,7 miesiąca**.

Wyniki dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ

Najdłuższą medianę przeżycia tj. 18 miesięcy odnotowano w badaniu eksperymentalnym *de Bono 2018*, co najprawdopodobniej jest związane z najdłuższym czasem leczenia ENZ w porównaniu z pozostałymi badaniami oraz faktem, że do badania nie włączono chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 .² Mediana czasu przeżycia w przypadku badań obserwacyjnych wyniosła od 4,8 do 10,6 miesiąca.

Analiza przeprowadzona dla enzalutamidu w odniesieniu do PFS wykazała, że mediana **PFS** wynosiła **od 2,7 do 7,9 miesiąca**.

Częstość występowania odpowiedzi PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$) zawierała się w zakresie od 22,1% do 27,5% w przypadku 3 badań, natomiast dla 2 pozostałych badań wartość ta wyniosła 5,3% i 11,4%. Zmniejszenie wartości początkowej PSA o $\geq 30\%$ odnotowano u 45,9% chorych (badanie *Badrising 2014*) a zmniejszenie PSA o $>30\%$ odnotowano u 36,9% chorych (badanie *Brasso 2015*).

Dodatkowo w ramach raportu zaprezentowano wyniki badań porównujących sekwencję leczenia ABI → ENZ vs ENZ → ABI

Wyniki randomizowanego badania *Khalaf 2019* wskazują na wyższą skuteczność enzalutamidu stosowanego po octanie abirateronu (ABI → ENZ) w porównaniu z octanem abirateronu stosowanym po enzalutamidzie (ENZ → ABI). **Mediana czasu do drugiej progresji PSA była istotnie statystycznie dłuższa dla sekwencji leczenia ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI i wyniosła odpowiednio 19,3 i 15,2 miesięcy, HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,97; p=0,036)**.

Wyniki pozostałych badań będących badaniami obserwacyjnymi również potwierdzają przewagę grupy ABI → ENZ w porównaniu z grupą ENZ → ABI w zakresie wydłużenia mediany PFS i czasu do progresji choroby wg PSA. Różnicę istotną statycznie stwierdzono dla wszystkich badań, za wyjątkiem badania *Matsubara 2018*. Z kolei analiza czasu przeżycia świadczy o dłuższej medianie OS w przypadku sekwencji ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI (w jednym badaniu dla ścieżki ABI → ENZ mediana nie została osiągnięta).

BEZPIECZEŃSTWO

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania eksperymentalnego *de Bono 2018*, wykazała następującą częstość występowania zdarzeń:

- **TEAE prowadzące do zgonu:** 8,9% (tylko 1 zgon określono jako prawdopodobnie związany z leczeniem);
- **ciężkie działania niepożądane:** 3,7%;
- **działania niepożądane:** 59,3% (u 8,4% chorych stwierdzono działanie niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia);
- **działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:** 10,3%;
- **ciężkie zdarzenia niepożądane:** 37,9%;
- **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:** 7,9%;
- **TEAE:** 93% (u 43,5% chorych odnotowano TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3).

² co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego

	<p>Wśród najczęstszych działań niepożądanych wyróżniono zmęczenie (u 26,6% chorych), spadek apetytu (u 12,6% chorych), astenię (u 8,9% chorych) oraz zaparcia (u 5,6% chorych).</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Oceniane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż obejmuje chorych, którzy stosowali wcześniej zarówno docetaksel, jak i octan abirateron oraz u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka dla enzalutamidu na etapie rejestracji leku został uznany przez EMA jako pozytywny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla enzalutamidu wykorzystano dane pochodzące z <i>ChPL Xtandi™</i>, <i>FDA Xtandi™ label</i>, baz ADRReports 2020 i WHO UMC 2020, a także komunikatów PRAC.</p> <p>W komunikatach PRAC zwrócono m.in. uwagę, iż stosowanie enzalutamidu 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 <i>ChPL Xtandi™</i>. Kategorie zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports, czy WHO UMC wskazują, iż terapia ENZ najczęściej wiąże się z wystąpieniem zdarzeń 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.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>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. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem nowotworu jedynie 1-3 lat. Choć w ostatnich latach osiągnięto znaczne postępy w leczeniu opornego na kastrację raka prostaty, pozostaje on chorobą nieuleczalną. Wnioskowana populacja dotyczy chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Głównym sposobem na określenie występowania oporności krzyżowej jest podanie choremu alternatywnego leku i obserwacja wyników leczenia. Wśród chorych, którzy rozpoczęliby leczenie enzalutamidem i u których nie doszło do oporności krzyżowej, obserwowane wyniki są zadowalające, stosowanie terapii enzalutamidem, w świetle przedstawionych dowodów i wytycznych, może przynieść korzyści zdrowotne.</p> <p>wskazują na przewagę terapii enzalutamidem w stosunku do BSC. Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi™ należy uznać za zasadne.</p>

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™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa 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.

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*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej 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 Wytycznymi 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 6.

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 URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Ovid),
- 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 produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) 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 leków³ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

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 dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.2 i 3.5.3.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Skala NICE].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. I etap przeglądu – przegląd systematyczny dla interwencji badanej

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mCRPC) oraz interwencji badanej (enzalutamid). Dodatkowo zastosowano słowa kluczowe dla abirateronu, ponieważ populację wnioskowaną stanowią chorzy po niepowodzeniu leczenia octanem abirateronu.

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie przeglądu poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla enzalutamidu.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *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 URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla produktu leczniczego Xtandi™ lub substancji czynnej enzalutamid w leczeniu mCRPC, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami 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 eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.4.2. 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 dla I etapu przeglądu 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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite chorych; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby • progresja, odpowiedź PSA; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁷	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)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
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.

⁷ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) w I etapie przeglądu odnaleziono 1 589 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

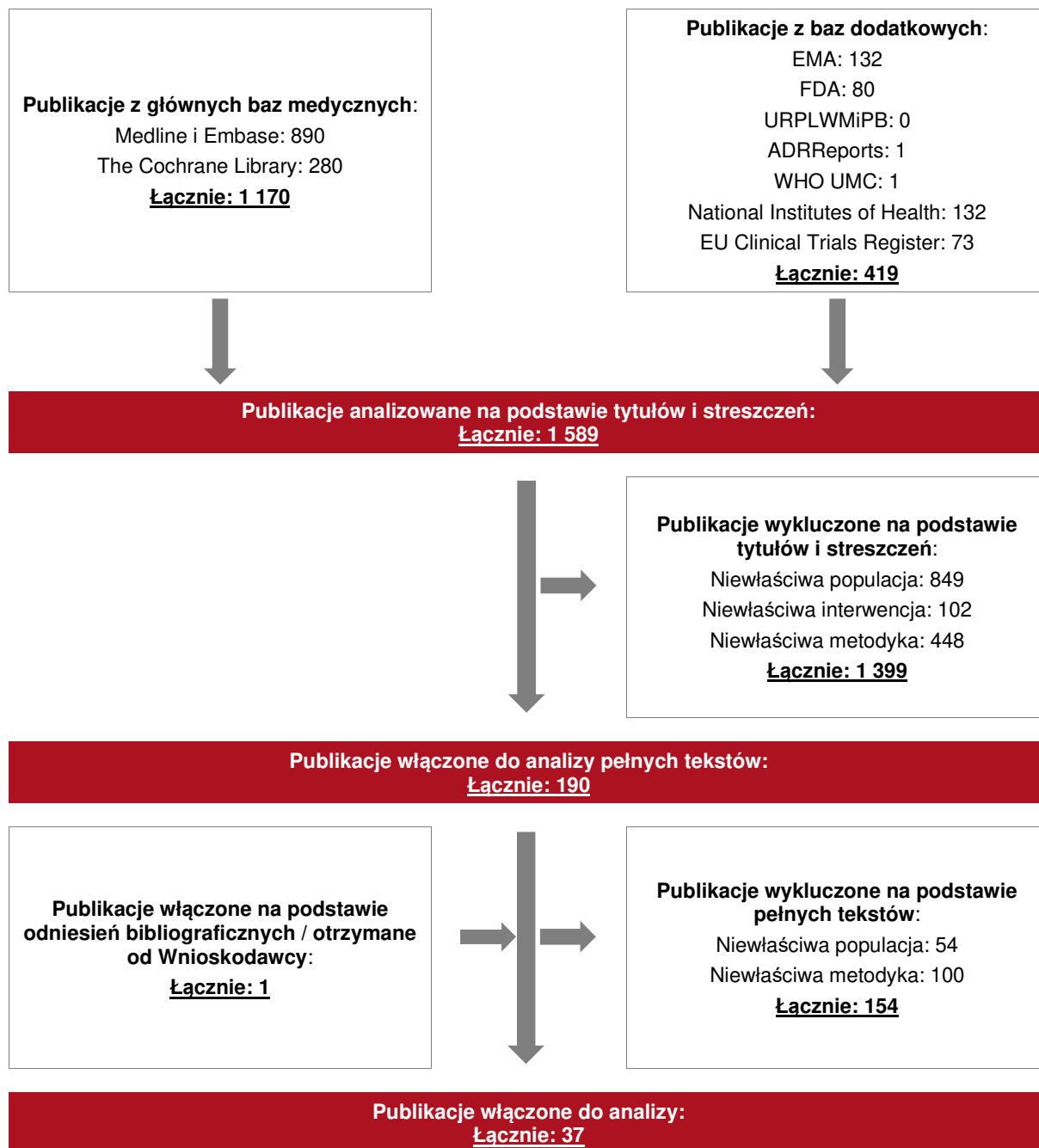
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 80 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 132 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 37 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸. 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 7.7.2.9

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla entrektylibu – etap I



3.5. II etap przeglądu – przegląd systematyczny dla komparatora

W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność enzalutamidu z BSC w populacji wnioskowanej. [REDACTED]

[REDACTED] zostałyby porównany z BSC w II. etapie przeglądu poszukiwano badań umożliwiających wykonanie zestawienia wyników dla interwencji badanej i kontrolnej pochodzących z różnych badań.

3.5.1. Uzasadnienie strategii dla komparatora

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2.
Potencjalne ścieżki leczenia grupy badanej i kontrolnej

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przed wykonaniem przeglądu systematycznego testowano różne strategie wyszukiwania. W ramach wstępnego przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano przeglądy systematyczne oraz badania jednoramienne, w których chorzy stosowali leczenia odpowiadające ścieżce leczenia dla komparatora, tzn. DOC → ABI. Analiza wskazała, że

zastosowanie w strategii wyszukiwania słów kluczowych związanych z BSC może skutkować nieodnalezieniem badań jednoramiennych i przeglądów systematycznych dla ścieżki DOC → ABI. Natomiast użycie słów kluczowych związanych z ABI i DOC prowadzi do odnalezienia publikacji, w których możliwa będzie ocena dalszych efektów terapeutycznych u chorych, u których nastąpiła progresja w czasie terapii octanem abirateronu, a tym samym odzwierciedlających praktykę kliniczną w Polsce. W praktyce klinicznej w sytuacji progresji chorzy będą mogli zastosować jedną ze ścieżek terapeutycznych dostosowanych do stanu klinicznego w momencie progresji. Taka sama sytuacja będzie miała miejsce w momencie progresji choroby w badaniach, tj. chory nie jest pozostawiany bez terapii, a jest ona zmieniana na inną dostosowaną do stanu klinicznego w momencie progresji (co odpowiada definicji komparatora w analizie), podczas tego okresu chory jest nadal obserwowany w celu analizy czasu przeżycia. Szczegółowe omówienie konsekwencji takiego podejścia do analizy danych omówiono w dalszej części analizy. Celem przeglądu systematycznego dla komparatora będzie zatem odnalezienie badań, w których przedstawiono wyniki dla chorych leczonych docetakselem i octanem abirateronu (w dowolnej kolejności).

3.5.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mCRPC) oraz abirateronu i docetakselu.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i możliwości włączenia abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskrytor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3.

3.5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap II przeglądu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. ⁹	

⁹ szczegółowa charakterystyka populacji zgodna z opisem w programie lekowym

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] 	[REDACTED]
Interwencja	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)¹⁰ w ramach którego stosuje się zróżnicowany zakres terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego.</p> <p>Komentarz 1: Zgodnie z opisem populacji wnioskowanej dla komparatora poszukiwane będą badania odzwierciedlające następujące ścieżki leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI → BSC; • ABI → DOC → BSC. <p>Komentarz 2: Wstępne przeszukanie baz oraz rejestrów badań klinicznych wykazało brak badań, w których w jednym z ramion chorzy po niepowodzeniu leczenia docetakselem i octanem abirateronu stosowałyby BSC lub PLC. W związku z powyższym w sytuacji braku badań dla BSC/PLC włączane będą badania dla następujących ścieżek leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI; • ABI → DOC. <p>Komentarz 3: Porównywane będą ścieżki leczenia z tą samą kolejnością leków w sekwencji tzn. wyniki dla ścieżki DOC → ABI → ENZ zostaną zestawione z wynikami dla ścieżki DOC → ABI → BSC, ze względu na mniejszą heterogeniczność danych wyjściowych.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	<p>Nie dotyczy.</p> <p>Komentarz 1: Celem przeglądu dla komparatora jest odnalezienie badań umożliwiających zestawienia wyników dla interwencji badanej i kontrolnej, a nie wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję.</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu włączonym w I etapie przeglądu.</p> <p>Komentarz 1: W przypadku badań dla ścieżki leczenia DOC → ABI lub ABI → DOC uwzględniane będą wyłącznie badania, w których przedstawiono mediany OS i PFS, na podstawie których możliwe będzie oszacowanie efektu leczenia dla BSC.</p>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).¹¹</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	Niezgodne z założonymi

¹⁰ niniejszy raport został przygotowany w ramach odpowiedzi na wezwanie dot. procesu RDTL. Zgodnie z ustawą o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego chorego zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych..

¹¹ wstępne przeszukanie baz nie wykazało badań RCT w których ENZ (stosowany po DOC i ABI) zostałyby porównany z BSC

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe.	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

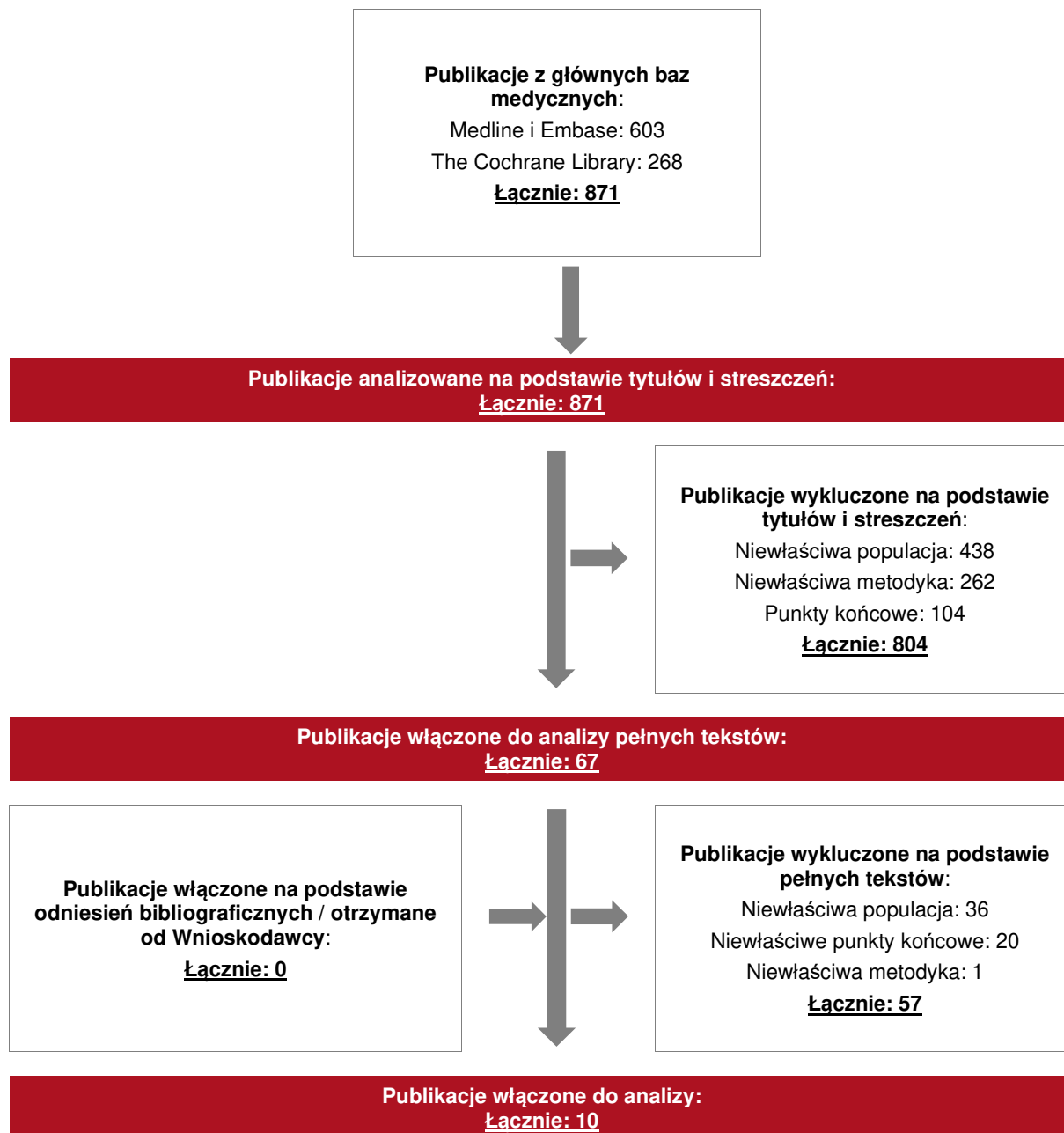
3.5.4. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 871 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji:

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.6. Publikacje włączone

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (*Nunzio 2018, Summers 2017, Zhang 2017, Lebdai 2016, Chi 2015, Maines 2015, Roviello 2015, Francini 2014, Mukherji 2014, Petrelli 2015*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądów *Nunzio 2018* oraz *Chi 2015* była ocena dostępnych dowodów naukowych dotyczących diagnostyki i leczenia mężczyzn z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC) oraz przedstawienie zaktualizowanych informacji na temat nowych terapii farmakologicznych. W publikacji *Summers 2017* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na mCRPC, leczonych uprzednio docetakselem. Celem trzech odnalezionych przeglądów (*Roviello 2015, Mukherji 2014, Petrelli 2015*) było przede wszystkim podsumowanie dostępnych danych klinicznych dotyczących sekwencyjnego leczenia CRPC. Z kolei w przeglądach *Lebdai 2016* oraz *Maines 2015* zaprezentowano aktualną wiedzę na temat sekwencyjnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii w leczeniu CRPC z przerzutami. W publikacji *Francini 2014* zaprezentowano korzyści i ograniczenia związane ze stosowaniem ENZ i ABI w populacji chorych na CRPC, a w przeglądzie *Zhang 2017* autorzy skupili się na ocenie skuteczności i tolerancji terapii sekwencyjnej ABI i ENZ w populacji chorych na mCRPC.

W celu oceny metodologicznej jakości przeglądów systematycznych zastosowano narzędzie AMSTAR 2. Stwierdzono, że wszystkie 10 publikacji to przeglądy systematyczne o bardzo niskiej jakości.

Większość danych przedstawionych w przeglądach systematycznych ma charakter retrospektywny. Badania obejmowały także różną liczbę chorych, nierzadko opierały się na małych kohortach chorych z ograniczonym okresem obserwacji. Poniżej przedstawiono główne wnioski płynące z przeglądów systematycznych:

- *Zhang 2017*: zgodnie z wynikami zbiorczej analizy, mediana OS u chorych na mCRPC z progresją choroby po chemioterapii leczonych sekwencją ABI → ENZ wyniosła 7,4 miesiąca, natomiast mediana PFS wyniosła 2,9 miesiąca.
- *Chi 2015*: na podstawie analizy 14 kohort, w których chorzy leczeni byli schematem: DOC → ABI → ENZ, redukcję PSA o $\geq 50\%$ odnotowano w 13 kohortach, a zakres redukcji PSA wynosił od 12 do 40%. Mediana PFS dla ENZ w trzeciej linii leczenia wahała się od 2,8 do 4,9 miesiąca (dla 7 kohort), podczas gdy mediana wyników OS wahała się od 4,8 do 10,6 miesiąca (dla 6 kohort).
- *Lebdai 2015*: dla sekwencji leczenia DOC → ABI → ENZ wyniki odnalezionych badań wskazują, że mediana PFS wynosiła od 2,8 do 4 miesięcy, zaś mediana OS zawierała się w zakresie od 7,1 do 8,5 miesiąca. Redukcję poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka chorych wahałego się od 10% do 39%.
- *Maines 2015*: dla sekwencji leczenia DOC → ABI → ENZ wyniki badań włączonych do analizy wskazują, że mediana PFS wynosiła od 2,8 do 4,35 miesiąca. Z kolei najniższa mediana OS wyniosła od 7,5 (w jednym badaniu mediana OS nie została osiągnięta).
- *Petrelli 2015*: w ramach analizy badań dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ. stwierdzono, że mediana PFS zawierała się w zakresie od 1,4 do 4,9 miesiąca, natomiast mediana OS wyniosła od 7,9 do 10,6 miesiąca. Redukcję poziomu PSA $\geq 50\%$ zaobserwowano dla odsetka chorych wahałego się od 2,85% do 40%. Metaanalizę przeprowadzono jedynie względem punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako redukcja poziomu PSA o $>50\%$. Wynik metaanalizy wskazuje, iż w badanej populacji ($n=105$) 22,9% chorych osiągnęło powyższy punkt końcowy. Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowana wartość p dla heterogeniczności badań (z wykorzystaniem testu Cochran Q) wyniosła 0,36, co świadczy o bardzo dużej heterogeniczności analizowanych badań.

W pozostałych przeglądach przytaczano wyniki konkretnych badań dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ, które zasadniczo nie odbiegają od powyższych wniosków.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Dla analizowanej interwencji ██████████ ██████████, odnaleziono łącznie 9 badań (10 publikacji), w tym:

- 1 badanie eksperymentalne: *de Bono 2018*;
- 7 badań obserwacyjnych, retrospektywnych: *Davies 2016*; *Badrising 2016* (wraz z publikacją *Badrising 2014*); *Azad 2015*, *Brasso 2015*, *Caffo 2015*, *Zhang 2015*, *Thomsen 2014*;
- 1 badanie obserwacyjne, prospektywne: *Schmid 2014*.

W przypadku przeglądu systematycznego dla komparatora nie odnaleziono badań dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej octanem abirateronu i docetakselem (w dowolnej kolejności). Odnaleziono natomiast badania dla ścieżki leczenia DOC → ABI oraz ABI → DOC. Ze względu na fakt, że wszystkie odnaleziono badania dla enzalutamidu dotyczą chorych leczonych docetakselem, a następnie octanem abirateronu do analizy włączono badania o tej samej kolejności terapii w sekwencji. Populację chorych uczestniczących w analizowanych badaniach stanowili chorzy na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami, leczeni sekwencją DOC → ABI. W analizie uwzględniono 9 badań dla komparatora, w tym:

- 3 badania eksperymentalne: *Clarke 2018*, *Satoh 2014* oraz badanie *COU-AA-301* (*de Bono 2011*, *Fizazi 2012*);
- 6 badań obserwacyjnych, retrospektywnych: *Lin 2019*, *Caffo 2015a*, *Gunduz 2015*, *de Giorgi 2014*, *Houts 2014* i *Peer 2014*.

Badania dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ różnią się pod względem czasu leczenia enzalutamidem jak i liczebności populacji. Badania te obejmowały bowiem kohorty o bardzo małej liczebności (N=19) jak i kohorty liczące do 137 chorych. Z kolei mediana czasu leczenia enzalutamidem wynosiła od ok. 3 do ok. 5 miesięcy, a mediana wcześniejszej ekspozycji na octan abirateronu zawierała się w zakresie ok. 6,0 – 14,0 miesięcy¹². Należy również pamiętać o zróżnicowaniu badań pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, które dotyczą

¹² W przypadku badań, dla których dane dotyczące czasu leczenia ENZ oraz ABI były dostępne

czynników takich jak m.in. stan sprawności, rodzaj przerzutów czy stopień złośliwości nowotworu.

W analizowanych badaniach dla ścieżki DOC → ABI → ENZ chorzy z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 stanowili od ok. 23% do ok. 43% chorych. Z kolei odsetek chorych z wysokim stopniem złośliwości choroby wg skali Gleasona (≥ 8) wynosił od 40% do ponad 60% chorych¹³.

W przypadku badań dla komparatora również mogły występować różnice w wyjściowej charakterystyce chorych. Bazując na wynikach ocenie sprawności wg skali ECOG można stwierdzić, że chorzy byli w lepszym stanie niż chorzy leczeni DOC → ABI → ENZ. Odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 wahał się od ok. 1% do ok. 23% chorych. Tym samym podejście do analizy wyników należy uznać za konserwatywne.

W badaniach dla komparatora po progresji na octanie abirateronu, chorzy mogli stosować m.in. terapię hormonalną, immunoterapię, kabazytaksel, docetaksel lub leczenie wspomagające, na które składały się m.in. paliatywna radioterapia, bifosfoniany czy glikokortykosteroidy. Tym samym odpowiada to definicji komparatora uwzględnionego w niniejszej analizie.

Przeprowadzenie oceny homogeniczności badań jest utrudnione ze względu na brak bądź niekompletność niektórych danych.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

¹³ W przypadku badań, dla których dane dotyczące wyników w skali Gleasona/ECOG były dostępne

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Badania dla sekwencji: DOC → ABI → ENZ						
Badania eksperymentalne						
<i>de Bono 2018</i>	Badanie jednoramienne, prospektywne, otwarte, kohortowe, wieloośrodkowe, fazy IV Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (data odcięcia danych: 8 maja 2016 r.). Gromadzono dane dotyczące chorych leczonych ENZ w okresie od maja 2014 r. do maja 2015 r.	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI.	N=69	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie
						Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy kontynuowali terapię kastracyjną (ang. <i>castration therapy</i>) podczas badania; chorzy kontynuowali leczenie LHRH przez cały okres trwania badania lub wykonano u nich zabieg obustronnej orchidektomii.
Badania obserwacyjne retrospektywne						
<i>Davies 2016</i>	Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania	Skala NICE: 7/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku)	Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca (zakres 7,2; 33,1), b/d odnośnie czasu trwania leczenia ENZ	Chorzy na mCRPC, leczeni sekwencyjnie DOC i ABI.	N=34	b/d na temat dawkowania ENZ. W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	jednoramiennego, obserwacyjnego Podejście do testowania hipotezy: n/d					Leczenie wspomagające: b/d.
<i>Badrising 2016</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego. Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji o kolejności włączania chorych do badania)	Mediana okresu obserwacji wyniosła 15,0 tygodni (95% CI 11,7; 15,7), PFS i OS były obserwowane do maja 2014 r., brak mediany czasu trwania leczenia ENZ	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI.	N=102	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie Leczenie wspomagające: obejmowało leczenie przeciwhormonalne z zastosowaniem antagonistów / agonistów LHRH, orchidektomii oraz DEK/PRE w monoterapii.
<i>Azad 2015</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne,	Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	b/d – w publikacji podano jedynie informację, że, okres obserwacji był stosunkowo krótki	Chorzy na mCRPC wcześniej leczeni docetaksem i octanem abirateronu.	N=68	b/d na temat dawkowania ENZ W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	kohortowe, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego. Podejście do testowanej hipotezy: n/d		oraz że mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 4,1 miesiąca.			Leczenie wspomagające: b/d.
<i>Brasso 2015</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	b/d – w publikacji podano jedynie informacje, że mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,2 miesiąca	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI.	Grupa badana: N=137	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy kontynuowali terapię kastracyjną (ang. <i>castration-based therapy</i>).
<i>Caffo 2015</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne,	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****	Mediana czasu obserwacji wyniosła 6 miesięcy (IQR 4; 11 miesiąca), dane	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC	N=49	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie Leczenie wspomagające: b/d.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	wieloośrodkowe, kohortowe Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowania hipotezy: n/d	Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	zbierano od stycznia 2012 r. do grudnia 2013 r., b/d odnośnie czasu trwania leczenia ENZ	stosowanym w ramach terapii I linii oraz po sekwencyjnym leczeniu co najmniej dwoma NA w ramach kolejnej terapii.		
Zhang 2015	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:*** Porównywalność:** Punkty końcowe:**	Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie C, natomiast mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 3 miesiące (zakres 1,1; 9,5). Dane gromadzono do 12 sierpnia 2013 r.	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ABI przed lub po chemioterapii opartej na taksanach.	N=19	b/d na temat dawkowania ENZ W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.
						Leczenie wspomagające: b/d.
Badrising 2014	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego. Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno)	Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,3 tyg. (IQR 13,7; 21,1), natomiast czas trwania leczenia ENZ wyniosł 14,9 tyg. (IQR 11,1; 20,0). Dane dotyczące chorych leczonych ENZ gromadzono w okresie od czerwca 2012 r. do marca 2013 r.	Chorzy ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI	N=61	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie
						Leczenie wspomagające: w badaniu podano jedynie informację, że wszyscy chorzy byli leczeni antagonistami i agonistami LHRH lub przebyli orchidektomię podczas terapii ENZ, natomiast część chorych stosowała monoterapię DEK/PRE podczas leczenia.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Schmid 2014</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy)	Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,0 miesiące (zakres 0,1; 9,5), mediana czasu trwania leczenia ENZ wyniosła 2,8 miesiąca (zakres 0,1; 9,5). Dane dotyczące chorych leczonych ENZ gromadzono w okresie od sierpnia 2012 r. do lutego 2013 r.	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC i ABI	N=35	ENZ w dawce 160 mg p.o. raz dziennie w postaci czterech kapsulek w dawce 40 mg
						Leczenie wspomagające: b/d.
<i>Thomsen 2014</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego. Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia)	b/d, w badaniu podano jedynie informację, że okres obserwacji wyniósł co najmniej 3 miesiące. Okres obserwacji zakończył się 16 lipca 2013 r. Mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 4 miesiące (zakres 1; 8,5)	Chorzy na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu ABI i chemioterapii.	N=24	ENZ 160 mg p.o. raz dziennie
						Leczenie wspomagające: b/d.
Badania dla komparatora: DOC → ABI						
Badania eksperymentalne						

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
Clarke 2018	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza II; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: superiority	Jadad: 5/5	Mediana czasu obserwacji wyniosła 15,9 miesiąca (IQR 8,1; 25,5) w grupie OLA + ABI oraz 24,5 miesiąca (IQR 8,1; 27,6) w grupie PLC + ABI. Data odcięcia danych: 22 września 2017 r.	Chorzy ze zdiagnozowanym przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację	N=71	PLC co 12 godzin + ABI w dawce 1000 mg/dzień
						Leczenie wspomagające: prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg dwa razy dziennie co 12 godzin.
Satoh 2014	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, faza II Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	b/d – w publikacji podano jedynie informację, że w momencie odcięcia danych mediana liczby cykli leczenia ABI wynosiła 9,0 (zakres: 1; 13). Mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 8,3 miesiący (zakres: 0,2; 12,0). Dane gromadzono od 4 czerwca 2012 do 28 czerwca 2013.	Chorzy z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, uprzednio leczenie docetakselem.	N=43	ABI w dawce 1000 mg p.o. raz dziennie
						Leczenie wspomagające: prednizon w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie
COU AA-301 (de Bono 2011, Fizazi 2012)	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe	Skala NICE: 6/8 (brak informacji o kolejności włączania chorych do badania; brak analizy wyników)	Mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 1; 33); mediana czasu trwania	Chorzy na mCRPC, leczeni wcześniej co najmniej jednym, ale nie więcej niż dwoma schematami	N=265	ABI w dawce 1000 mg p.o. (4 tabletki po 250 mg) raz dziennie, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie do godz. 22:00. Cykl leczenia trwał 28 dni.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	<p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>	<p>w podgrupach chorych)</p>	<p>leczenia ABI wyniosła 7 miesięcy (zakres: 1;33)</p>	<p>chemioterapii cytotoksycznej, z których co najmniej jeden musiał zawierać DOC.</p>		<p>Leczenie wspomagające: było dozwolone jeśli było stosowane zgodnie z zaleceniami. W przypadku chorych, którzy nie zostali poddani orchiektomii, jednoczesne leczenie analogiem LHRH było obowiązkowe i musiało zostać odnotowane. Leczenie wspomagające, dopuszczalne w trakcie badania obejmowało stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LHRH (w celu utrzymania stężenia testosteronu w wysokości <50 ng/dl); • konwencjonalnych multiwitamin, suplementów selenu i soi; • dodatkowych ogólnoustrojowych glikokortykoidów, takich jak glikokortykoid w „dawce stresowej”, jeśli występowały wskazania do ich stosowania (w przypadku zagrożenia życia); • bisfosfonianów (wyłącznie w przypadkach, gdy chorzy przyjmowali biofosfoniany przed rozpoczęciem badania); • transfuzji i hematopoetycznych czynników wzrostu. <p>W przypadkach, w których u chorego odnotowano wystąpienie progresji choroby, ale nie zostały spełnione wszystkie trzy kryteria wymagane do przerwania leczenia, dopuszczano przeprowadzanie następujących interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paliatywna radioterapia – jednorazowe naświetlanie paliatywne jednego miejsca zmienionego chorobowo, w

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
						<p>jednej lub kilku frakcjach; napromienianie paliatywne więcej niż jednego miejsca zmienionego chorobowo nie było dozwolone;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie bifosforanów – dodanie bisfosfonianów lub zmiana rodzaju bisfosfonianów była dozwolona tylko w przypadku udokumentowania nowego SRE lub pogorszenia stanu kości (ang. bone progression); • stosowanie glukokortykoidów – zwiększenie dawki prednizonu lub prednizonu lub dodanie silniejszego glukokortykoidu, takiego jak deksametazon, w celu leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych raka gruczołu krokowego, takich jak zmęczenie i ból, traktowano jako zdarzenie związane z progresją choroby.
Badania obserwacyjne retrospektywne						
<i>Lin 2019</i>	Badanie jednoramienne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie	Skala NICE: 5/8 (badanie było prowadzone w jednym ośrodku, brak kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji o	mediana okresu obserwacji wynosiła 17 (zakres: 6; 50) miesięcy. Chorzy byli leczeni ABI w okresie między lipcem 2013r. a lutym 2017 r.; b/d na	Chorzy na mCRPC wcześniej leczeni docetakselem (populacja chińska).	N=43	ABI (nie podano dawki) W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Zytiga®.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego Podejście do testowanej hipotezy: n/d	kolejności włączania chorych do badania)	temat mediany czasu leczenia ABI			Leczenie wspomagające: podczas leczenia wszyscy chorzy otrzymywali ciągłą terapię androgenową lub przeszli wcześniej obustronną orchitektomię
<i>Caffo 2015a</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (brak informacji o kolejności włączania chorych do badania; brak analizy wyników w podgrupach chorych)	Mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 1; 33), mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7 miesięcy (zakres: 1;33)	Chorzy z potwierdzonym mCRPC, leczeni wcześniej co najmniej jednym, a nie więcej niż dwoma schematami chemioterapii cytotoksycznej, z których co najmniej jeden musiał zawierać DOC	N=265	ABI w dawce 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) raz dziennie co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku oraz PRE w dawce 5mg dwa razy dziennie Leczenie wspomagające: prednizolon
<i>Gunduz 2015</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 5/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia; brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno; brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);	Mediana okresu obserwacji wyniosła 40 miesięcy, b/d na temat czasu trwania leczenia. Dane gromadzono w okresie od grudnia 2011 r. do lipca 2013 r	Chorzy na mCRPC.	N=56	ABI (brak danych na temat dawkowania). W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Zytiga®. Leczenie wspomagające: b/d.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>de Giorgi 2014,</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne Klasyfikacja AOTMiT: n/o Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku)	Mediana czasu obserwacji wynosiła 22 mies., b/d odnośnie czasu trwania leczenia ABI. Dane gromadzono w okresie od października 2011 r. do sierpnia 2012 r.	Chorzy na mCRPC uprzednio leczenie DOC.	N=43	ABI w dawce 1000 mg p.o. raz dziennie
						Leczenie wspomagające: prednizolon
<i>Houts 2014</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **;	b/d	Chorzy na mCRPC w stadium IV, którzy stosowali DOC w I. linii leczenia.	N=71	ABI: (brak danych na temat dawkowania) W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Zytiga®.
						Leczenie wspomagające: b/d.
<i>Peer 2014.</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	b/d	Chorzy na mCRPC leczeni uprzednio docetaksemem.	N=26	ABI 1000 mg raz dziennie
						Leczenie wspomagające: chorzy byli poddani orchidektomii lub przyjmowali agonistę GnRH.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Czas wolny od progresji choroby lub zgonu	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u></p> <p><i>de Bono 2018</i> <i>Schmid 2014</i> <i>Davies 2016</i> <i>Badrising 2016a</i> <i>Caffo 2015</i> <i>Zhang 2015</i></p> <p><u>DOC → ABI:</u></p> <p><i>Lin 2019</i> <i>Clarke 2018</i> <i>Caffo 2015a</i> <i>Gunduz 2015</i> <i>De Giorgi 2014</i> <i>Houts 2014</i> <i>Peer 2014</i> <i>Satoh 2014</i> <i>COU-AA-301</i> <i>(Fizazi 2012)</i></p>	<p>PFS zdefiniowano jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia progresji choroby lub zgonu chorego, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. W zależności od sposobu oceny progresji choroby w badaniach prezentowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> rPFS – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby. Radiograficzną progresję chorób oceniono na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1; <ul style="list-style-type: none"> PFS-PSA – przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej na podstawie poziomu PSA; cPFS – przeżycie wolne od klinicznych cech progresji; <ul style="list-style-type: none"> złożony PFS (rPFS i cPFS); PFS wg PCWG2. W publikacjach <i>Badrising 2016a</i> i <i>Caffo 2015</i> przedstawiono informację, że ocena PFS opierała się na kryteriach PCWG2 zgodnie z którymi, ocenę PFS przeprowadza się na podstawie skanów kości, tomografii komputerowej oraz oceny PSA. Wytyczne PCWG2 wskazują także, że istotnym jest potwierdzenie zmian po leczeniu w mierzalnych zmianach docelowych, wykonanie skanów kości za pomocą tomografii radioizotopowej i ocena objawów [PCWG2]. 	<p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>W badaniach dotyczących mCRPC PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny OS [Colloca 2014]. Stosowanie PFS w mCRPC może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, w tym zmiennością definicji stosowanej do określenia progresji, błędem pomiaru, błędem obserwatora, harmonogramem oceny oraz brakującymi lub niekompletnymi dane [Garcia 2014].</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [Ocana 2011].</p>
Przeżycie całkowite	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u></p> <p><i>de Bono 2018</i> <i>Davies 2016</i> <i>Badrising 2016a</i> <i>Azad 2015</i> <i>Brasso 2015</i></p>	<p>Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>Caffo 2015</i> <i>Zhang 2015</i> <i>Schmid 2014</i> <i>Thomsen 2014</i> <u>DOC → ABI:</u> <i>Lin 2019</i> <i>Satoh 2014</i> <i>Clarke 2018</i> <i>Caffo 2015a</i> <i>Peer 2014</i> <i>COU-AA-301</i> <i>(Fizazi 2012)</i> <i>Gunduz 2015</i> <i>De Giorgi 2014</i> <i>Houts 2014</i></p>		<p>zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>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>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [Ocana 2011].</p>
Odpowiedź PSA	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u> <i>de Bono 2018</i> <i>Badrising 2016a</i> <i>Azad 2015</i> <i>Brasso 2015</i> <i>Zhang 2015</i> <i>Badrising 2014</i> <i>Schmid 2014</i></p>	<p>Odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie stężenia PSA definiowano jako redukcję stężenia PSA względem wartości początkowych. W zależności od badania wyodrębniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcję wartości początkowej o $\geq 30\%$; • redukcję wartości początkowej o $> 30\%$; • redukcję wartości początkowej o $< 50\%$; • redukcję wartości początkowej o 30-50%; • redukcję poziomu PSA względem wartości początkowej lub wartość stabilna. 	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>PSA jest biomarkerem służącym do diagnostyki, klasyfikacji ryzyka i monitorowania choroby. Progresa PSA i redukcja stężenia PSA dostarczają istotnych klinicznie informacji na wczesnym etapie leczenia chorych z przerzutowym rakiem prostaty, u których standardowe terapie ADT nie przyniosą korzyści na długo przed wystąpieniem CRPC [Tomioka 2014].</p> <p>Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik</p>
Czas do progresji PSA	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u> <i>de Bono 2018</i> <i>Zhang 2015</i> <i>Badrising 2014</i></p>	<p>Czas do progresji PSA definiowany jest jako przedział czasu jaki upłynął od daty przyjęcia pierwszej dawki leku do daty wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji.</p> <p>W przypadku chorych, u których zaobserwowano redukcję stężenia PSA, datę wystąpienia progresji PSA zdefiniowano jako</p>	<p>Im dłuższy czas do progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>czas, w którym udokumentowano wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o $\geq 2 \mu\text{g/l}$ (2 ng/ml) powyżej nadiru, który potwierdzono w drugim, kolejnym badaniu wykonanym co najmniej 3 tygodnie później (<i>de Bono 2018, Badrising 2014</i>).</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).</p>		<p>predykcynny dla wystąpienia progresji układowej przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009].</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 $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].</p>
Jakość życia	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u> <i>de Bono 2018</i></p>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Kwestionariusz zawiera 5 domen takich jak: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Każdy z wymiarów chory może ocenić na jednym z 5 (wersja kwestionariusza EQ-5D-5L) poziomów: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i problemy uniemożliwiające wykonanie danej czynności. Respondenci oceniają ogólny stan zdrowia w punktacji 0-100 oraz w skali wizualnej (EQ-VAS) [EuroQol].</p>	<p>Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L tym skuteczniejsze leczenie oraz wyższa jakość życia chorych.</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko testowany i stosowany zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach. Dane uzyskane przy pomocy tego kwestionariusza umożliwiają porównanie stanów zdrowia chorych cierpiących na daną jednostkę chorobową z oceną jakości życia całej populacji [Herdman 2011].</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<p><u>DOC → ABI → ENZ:</u> <i>de Bono 2018</i> <i>Schmid 2014</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p>	<p>proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC¹⁴, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy</p>	<p>najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

¹⁴ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; łagodne. 	<p>czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</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:

- *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*];
- *EMA AR 2013*;
- 1 publikację FDA [FDA Xtandi™ label];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADDRReports 2020];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2020].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 4 badania trwające oraz 1 badanie z nierozpoczętą rekrutacją chorych. Ze względu na fakt, że badania nie są jeszcze opublikowane, na podstawie samego opisu rejestru badania klinicznego, nie można było jasno określić, czy w badaniach tych zostanie wyodrębniona ścieżka leczenia DOC → ABI → ENZ. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2 i 3.5.3;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- w celu zachowania przejrzystości analizy w przypadku interwencji badanej ekstrahowano wyniki dla populacji ogólnej dla kluczowych punktów końcowych tj. OS, PFS, progresja PSA (czas do progresji PSA i częstość występowania progresji PSA), odpowiedź PSA (nie uwzględniano wyników wyrażonych w innych parametrach niż częstość zdarzeń np. mediany redukcji poziomu PSA), jakość życia i bezpieczeństwo;
- dla interwencji kontrolnej ekstrahowano wyniki wyłącznie dla populacji ogólnej;
- dla interwencji kontrolnej przedstawiono wartość parametru PPS, a także wartości OS i PFS, na podstawie których został obliczony [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
- jeśli w badaniu przedstawiono kilka wartości PFS w zależności od sposobu oceny progresji choroby w pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki dla rPFS oraz PFS-PSA. Wyboru sposobu przedstawienia danych dokonano w oparciu o zdefiniowaną w programie lekowym progresję choroby, którą ocenia się radiologicznie lub na

podstawie poziomu PSA. W sytuacji braku rPFS lub PFS-PSA prezentowano inny, dostępny PFS np. złożony PFS;

- w celu zachowania przejrzystości wyników jednostki czasu sprowadzono do miesięcy. W przypadku median wyrażonych jako tygodnie jako przelicznik przyjęto wartość 4,3, natomiast dla dni przelicznik ten wyniósł 30,1. Dla czasu leczenia docetakselem wyrażonego jako liczba cykli odstępiono od przeliczania cykli na miesiące;
 - w przypadku publikacji *Badrising 2014* i *Badrising 2016a*, które dotyczą tego samego badania, w pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki dla dłuższego okresu obserwacji pochodzące z publikacji *Badrising 2016a*. W analizie uwzględniono dane z publikacji *Badrising 2014*, jeśli wyniki nie były dostępne dla dłuższego okresu obserwacji;
 - jako nadrzędne źródło wyników do badania *COU-AA-301* traktowano dane dla dłuższego okresu obserwacji tj. dane z publikacji *Fizazi 2012*. Publikacja *de Bono 2011* posłużyła wyłącznie do opisu metodyki badania.
-

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora porównano w sposób opisowy, poprzez odniesienie wyników uzyskanych dla sekwencji leczenia DOC → ABI → ENZ do tych, które oszacowano dla sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC (na podstawie badań dla DOC → ABI).

W procesie ekstrakcji danych korzystano w programie Microsoft Excel 2016. Ze względu na fakt, że opisowo porównywano między sobą pojedyncze ramiona z badań nie dokonywano obliczeń parametrów względnych i bezwzględnych dla ENZ względem wyników dla komparatora.

W ramach analizy obliczono parametr PPS (ang. *post-progression survival* – przeżycie po progresji), czyli różnicę median OS i PFS odnotowanych dla ścieżki DOC → ABI. Różnica ta stanowi średnią oczekiwaną długość życia chorych, którzy doświadczą progresji choroby po octanie abirateronu i będą mogli otrzymywać różnicowany zakres terapii. Ze względu na specyfikę tego przybliżenia wyniki należy interpretować z ostrożnością, przy czym główny wyznacznik efektu komparatora stanowią estymowane mediany OS. Szczegółowy opis procedury estymacji przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*.

3.9. Ocena skuteczności dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ

W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania odpowiadające następującej ścieżce leczenia: **docetaksel (DOC) → octan abirateronu (ABI) → enzalutamid (ENZ)**. Przedstawione wyniki dotyczą zatem skuteczności terapii enzalutamidem w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem, a następnie octanem abirateronu. Docetaksel i octan abirateronu mogą być również stosowane w odwrotnej sekwencji, tj. ABI → DOC, przy czym nie zidentyfikowano badań dla ścieżki leczenia ABI → DOC → ENZ. Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej, głównie stosowana jest sekwencja DOC → ABI [OP AOTMiT 2019].

Do analizy skuteczności włączono 9 badań, w tym 1 badanie eksperymentalne *deBono 2018* oraz 8 badań obserwacyjnych: *Davies 2016*, *Badrising 2016a* (wraz z publikacją *Badrising 2014*), *Azad 2015*, *Brasso 2015*, *Caffo 2015*, *Zhang 2015*, *Schmid 2014*, *Thomsen 2014*. Mediana czasu leczenia enzalutamidem wynosiła od ok. 3 do ok. 5 miesięcy.¹⁵ Z kolei mediana wcześniejszej ekspozycji na octan abirateronu zawierała się w zakresie ok. 6,0 – 14,0 miesięcy.¹⁶

Podczas interpretacji wyników należy pamiętać o zróżnicowaniu badań pod względem wyjściowej charakterystyki populacji. Czynniki takie jak stan sprawności, rodzaj przerzutów, stopień złośliwości nowotworu czy chociażby czas trwania leczenia mogą różnić się między badaniami, co może mieć wpływ na m.in. przeżycie chorych.

Ocenę skuteczności dla populacji ogólnej przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- progresja PSA;
- odpowiedź na leczenie wg PSA;

¹⁵ W badaniu *Davies 2016* i *Caffo 2015* nie przedstawiono informacji o czasie leczenia enzalutamidem.

¹⁶ W badaniu *Caffo 2015* nie przedstawiono informacji o czasie leczenia abirateronem

-
- jakość życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Przeżycie całkowite

3.9.1.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Dostępne wyniki wskazują, że wśród chorych stosujących schemat DOC → ABI → ENZ mediana przeżycia całkowitego zawierała się w zakresie od 4,8 do 18 miesięcy. Najdłuższą medianę przeżycia odnotowano w badaniu eksperymentalnym *de Bono 2018* (18 miesięcy), dla którego czas leczenia enzalutamidem również był najdłuższy. Ponadto zgodnie z danymi demograficznymi przedstawionymi w publikacji *de Bono 2018*, do badania nie włączono chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 . Z kolei w pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 stanowili od ok. 23% do ok. 43% chorych. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do leczenia enzalutamidem kwalifikują się chorzy ze stanem sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG. W związku z powyższym populacja oceniana w ramach badania *de Bono 2018* najbardziej odpowiada wnioskowanej populacji.

Mediana czasu przeżycia w przypadku badań obserwacyjnych wyniosła od 4,8 do 10,6 miesiąca. Najkrótszą medianę OS odnotowano w badaniu *Thomsen 2014* (4,8 miesiąca), a w pozostałych badaniach mediana wyniosła co najmniej 8 miesięcy.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 6.
Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia całkowitego (OS)					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI → ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	OS	18 (13; n/o)	69
<i>Davies 2016</i>		ENZ: b/d ABI: 5,9 (1,0; 18,4) mies. DOC: 6 (1; 12) cykli		10,4 (9,0; 11,7)	34
<i>Badrising 2016a</i>		ENZ: 3,3 (2,3; 4,8) mies. ABI: 6,0 (3,3; 8,9) mies. DOC: 6 (4; 8) cykli		10,1 (8,7; 14,2)**	102
<i>Azad 2015</i>		ENZ: 4,1 mies. ABI: 7,36 (6,00; 8,72) mies.*** DOC: 8 (1; 12) cykli		10,6 (b/d; b/d)	68

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Brasso 2015</i>		ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies. ABI: 7 (4; 10,8) mies. DOC: 8 (6; 10) cykli		8,3 (6,8; 9,8)	137
<i>Caffo 2015</i>		ENZ: b/d ABI: b/d DOC: 1 (1;1) cykli		8 (5; 11)	49
<i>Zhang 2015</i>		ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies. ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. DOC: b/d		9,6 (5,4; n/o)	19
<i>Schmid 2014</i>		ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli		7,5 (4,7; 10,3)	35
<i>Thomsen 2014</i>		ENZ: 4 (1; 8,5) mies.* ABI: 6 (2; 14) mies.* DOC: 8 (7;9) cykli		4,8 (3,0; 8,4)	24

*autorzy publikacji operują różnymi zakresami mediany tj. IQR oraz min i max. Nie określono jaki zakres wskazano w przypadku czasu leczenia octanem abirateronu i enzalutamidem

**2 (2,0%) chorych wykluczono z analizy OS

***mediana czasu leczenia do progresji choroby

3.9.1.2. Częstość występowania zgonów

Analizę częstości występowania zgonów przeprowadzono w eksperymentalnym, prospektywnym badaniu *de Bono 2018*. Dla mediany ekspozycji na ENZ wynoszącej 5,5 miesiąca, częstość występowania zgonów wyniosła 44,9%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres IQR)	Punkt końcowy	n (%)	N
Częstość występowania zgonów					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	OS	31 (44,9)	69

3.9.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

W ramach analizy przeżycia wolnego od progresji choroby oceniano:

- rPFS – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby;
- PFS-PSA – przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej na podstawie poziomu PSA;
- cPFS – przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby;
- złożony PFS:
 - wystąpienie rPFS i cPFS;
- PFS wg PCWG2. W publikacjach *Badrising 2016a* i *Caffo 2015* przedstawiono informację, że ocena PFS opierała się na kryteriach PCWG2 zgodnie z którymi, ocenę PFS przeprowadza się na podstawie skanów kości, tomografii komputerowej oraz oceny PSA. Wytyczne PCWG2 wskazują także, że istotnym jest potwierdzenie zmian po leczeniu w mierzalnych zmianach docelowych, wykonanie skanów kości za pomocą tomografii radioizotopowej i ocena objawów [PCWG2].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

3.9.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Wyniki dla schematu DOC → ABI → ENZ wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby zawierała się w zakresie od 2,7 do 7,9 miesiąca. Najdłuższą medianę PFS odnotowano w badaniu eksperymentalnym *de Bono 2018* (7,9 miesięcy).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI → ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	rPFS	7,9 (5,5; 11)	69
<i>Schmid 2014</i>		ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli		3,1 (1,4; 4,8)	35

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Davies 2016</i>		ENZ: b/d ABI: 5,9 (1,0; 18,4) mies. DOC: 6 (1; 12) cykli	PFS-PSA	2,7 (1,4; 4,0)	34
<i>Badrising 2016a</i>		ENZ: 3,3 (2,3; 4,8) mies. ABI: 6,0 (3,3; 8,9) mies. DOC: 6 (4; 8) cykli	PFS wg PCWG2**	2,8 (2,7; 3,3)*	102
<i>Caffo 2015</i>		ENZ: b/d ABI: b/d DOC: 1 (1;1) cykli		4 (3; 5)	49
<i>Zhang 2015</i>		ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies. ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. DOC: b/d	złożony PFS (rPFS i cPFS)	2,8 (2,3; 3,7)	19

*2 (2,0%) chorych wykluczono z analizy PFS

**W treści publikacji *Badrising 2016a* przedstawiono informację, że decyzję o wykonaniu badania radiologicznego podejmował lekarz.

3.9.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Analizę częstości występowania progresji choroby lub zgonu zaprezentowano w eksperymentalnym, prospektywnym badaniu *de Bono 2018*. Progresja choroby lub zgon wystąpiła u 72,5% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres IQR)	Punkt końcowy	n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	rPFS lub zgon	50 (72,5)	69

3.9.3. Progresja choroby

3.9.3.1. Czas do progresji PSA

Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła w badaniu *de Bono 2018*, *Zhang 2015* i *Badrising 2014* odpowiednio 5,6 mies., 3,0 mies. i 4,0 mies.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Czas do progresji PSA

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas do progresji PSA					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Czas do progresji PSA	5,6 (5,5; 8,3)	69
<i>Zhang 2015</i>		ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies. ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. DOC: b/d		3,0 (2,4; 3,7)	19
<i>Badrising 2014</i>		ENZ: 3,5 (2,6; 4,7) mies. ABI: 6,0 (3,0; 8,6) mies. DOC: 8 (6; 10) cykli		4,0 (>3,7)	61

3.9.3.2. Częstość występowania progresji PSA

Częstość występowania progresji PSA wyniosła w badaniu *de Bono 2018*, *Brasso 2015*, *Schmid 2014* kolejno 43,5%, 36,1% i 54,3% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Częstość występowania progresji PSA

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Czas do progresji PSA					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Progresja PSA	30 (43,5)	69
<i>Brasso 2015</i>		ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies. ABI: 7 (4; 10,8) mies. DOC: 8 (6;10) cykli		44 (36,1)	122*
<i>Schmid 2014</i>		ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli		19 (54,3)	35

*w badaniu uczestniczyło 137 chorych, jednak informacje dot. poziomu PSA na początku badania były dostępne dla 122 chorych

3.9.4. Odpowiedź PSA

3.9.4.1. Częstość występowania odpowiedzi PSA

Częstość występowania odpowiedzi PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$) zawierała się w zakresie od 22,1% do 27,5% w przypadku 3 badań, natomiast dla 2 pozostałych badań wartość ta wyniosła 5,3% i 11,4%. Zmniejszenie wartości początkowej PSA o $\geq 30\%$ odnotowano u 45,9% chorych (badanie *Badrising 2014*) a zmniejszenie PSA o $>30\%$ odnotowano u 36,9% chorych (badanie *Brasso 2015*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi PSA

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 90\%$)					
<i>Badrising 2014</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 3,5 (2,6; 4,7) mies. ABI: 6,0 (3,0; 8,6) mies. DOC: 8 (6; 10) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $\geq 90\%$)	2 (3,3)	61
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$)					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $\geq 50\%$)	19 (27,5)*	69
<i>Badrising 2016a</i>		ENZ: 3,3 (2,3; 4,8) mies. ABI: 6,0 (3,3; 8,9) mies. DOC: 6 (4; 8) cykli		26 (25,5)	102
<i>Azad 2015</i>		ENZ: 4,1 mies. ABI: 7,36 (6,00; 8,72) mies. DOC: 8 (1; 12) cykli		15 (22,1)	68
<i>Zhang 2015</i>		ENZ: 3 (1,1; 9,5) mies. ABI: 7,5 (1,8; 19) mies. DOC: b/d		1 (5,3)	19
<i>Schmid 2014</i>		ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli		4 (11,4)^	35
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $>50\%$)***					
<i>Brasso 2015</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies. ABI: 7 (4; 10,8) mies. DOC: 8 (6;10) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $>50\%$)	22 (18,0)	122**

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	n (%)	N
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 30\%$)					
<i>Badrising 2014</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 3,5 (2,6; 4,7) mies. ABI: 6,0 (3,0; 8,6) mies. DOC: 8 (6; 10) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $\geq 30\%$)	28 (45,9)	61
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $> 30\%$)					
<i>Brasso 2015</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies. ABI: 7 (4; 10,8) mies. DOC: 8 (6;10) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $> 30\%$)	45 (36,9)	122**
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $< 50\%$)					
<i>Azad 2015</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 4,1 mies. ABI: 7,36 (6,00; 8,72) mies. DOC: 8 (1; 12) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o $< 50\%$)	29 (42,6)	68
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o 30-50%)					
<i>Schmid 2014</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA o 30-50%)	1 (2,9)	35
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA względem wartości początkowej lub wartość stabilna)					
<i>Brasso 2015</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 3,2 (0,03; 21,9) mies. ABI: 7 (4; 10,8) mies. DOC: 8 (6;10) cykli	Odpowiedź PSA (redukcja PSA lub wartość stabilna)	78 (63,9)	122

*odpowiedź niepotwierdzona tzn. niepotwierdzona przez drugą, kolejną wartość PSA uzyskaną ≥ 3 tygodnie później

**w badaniu uczestniczyło 137 chorych, jednak informacje dot. poziomu PSA na początku badania były dostępne dla 122 chorych

***określono jako odpowiedź niepotwierdzoną (w publikacji nie opisano w jaki sposób odpowiedź powinna być potwierdzona)

^spośród wszystkich chorych włączonych do badania u 83% chorych możliwa była ocena odpowiedzi PSA

3.9.5. Jakość życia

Mediana wyniku wg kwestionariusza EQ-5D na początku badania wyniosła 75 pkt. Zaobserwowano, że do 37 tyg. wynik uległ nieznacznej zmianie. Dla dalszych tygodni porównanie wyników jest utrudnione, ponieważ ocenę przeprowadzono na małej liczbie chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 13.
Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt pomiaru [tyg.]	Mediana (zakres)	N
Wynik wg kwestionariusza EQ-5D, mediana (zakres)					
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	0	75 (60; 84)	69
			13	80 (60, 85)	49
			25	70 (60, 80)	29
			37	78 (60, 85)	17
			49	55 (48, 75)	8
			61	70 (60, 90)	6
			73	100 (100, 100)	1

3.10. Ocena skuteczności dla ścieżki leczenia DOC → ABI → BSC

W ramach przeglądu systematycznego dla komparatora uwzględniono badania dla ścieżki DOC → ABI. Takie podejście było podyktowane zidentyfikowaniem dla enzalutamidu badań dla ścieżki DOC → ABI → ENZ (odstąpiono od porównywania ścieżki DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC → BSC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych).

W przypadku ścieżki DOC → ABI po progresji choroby na ABI chorzy mogli otrzymywać różnicowany zakres terapii (opisane w rozdziale 3.6.2), dostosowanych do ich stanu klinicznego i byli w dalszym ciągu obserwowani w celu oceny przeżycia. Tym samym odzwierciedla to sytuację, jaka będzie miała miejsce w praktyce klinicznej i uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu.

Medianę OS dla ścieżki komparatora wyznaczoną w oparciu o estymowaną krzywą przeżycia chorych. Krzywą oszacowano na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*. Tak oszacowaną medianę OS należy traktować jako główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności badanej interwencji względem komparatora.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono obliczony parametr PPS (ang. *post-progression survival* – przeżycie po progresji), czyli różnicę median OS i PFS odnotowanych dla ścieżki DOC → ABI. Różnica ta stanowi średnią oczekiwaną długość życia chorych, którzy doświadczą progresji choroby po octanie abirateronu i będą mogli kontynuować terapię z zastosowaniem BSC. Ze względu na specyfikę tego przybliżenia wyniki należy interpretować z ostrożnością. Jest to podejście innowacyjne, jednak w przypadku wniosku który dotyczy ostatnich linii leczenia takie podejście wydaje się być tym bardziej odpowiednie, ponieważ daje uśredniony wynik, którego należałoby oczekiwać w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych.

W niniejszym rozdziale zaprezentowano szacowaną medianę OS dla komparatora oraz wartość parametru PPS (różnica median) dla komparatora.¹⁷

Do analizy skuteczności włączono 8 badań, w tym 2 badania eksperymentalne (*Clarke 2018*, *Fizazi 2012*) i 6 badań obserwacyjnych (*Lin 2019*, *Caffo 2015a*, *Gunduz 2015*, *De Giorgi 2014*, *Houts 2014*, *Peer 2014*, *Satoh 2014*).¹⁸

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

¹⁷ Wartości PFS i OS dla poszczególnych badań przedstawiono w załączniku (rozdział 7.1).

¹⁸ W ramach przeglądu odnaleziono łącznie 10 badań spełniających kryteria włączenia dla komparatora, przy czym publikacja *de Bono 2011* (do badania *COU-AA-301*) posłużyła wyłącznie do opisu metodyki. Z kolei w badaniu *Satoh 2014* chorzy nie osiągnęli mediany OS, przez co niemożliwe było obliczenie parametru PPS. W załączniku (Rozdział 7.1) zaprezentowano wyniki PFS i OS uzyskane w badaniu *Satoh 2014*.

3.10.1. Przeżycie całkowite

3.10.1.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Oszacowana wartość mediany czasu przeżycia dla ścieżki komparatora wyniosła dla badań eksperymentalnych *Clark 2018* i *COU-AA-301* odpowiednio 8 i 7 miesięcy.

Tabela 14.
Przeżycie po progresji (PPS) ścieżki DOC → ABI → BSC

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Mediana [mies.]
Czas przeżycia całkowitego (OS)				
<i>Clarke 2018</i>	DOC → ABI → BSC	ABI: 8,4 (4,3; 14,3) DOC: b/d	OS	8
<i>COU-AA-301 (Fizazi 2012)</i>		ABI: 7,4 (0,2; 25,6) DOC: b/d		7

3.10.1.2. Przeżycie wolne po progresji (PPS)

Wartość parametru PPS (różnica median) dla ścieżki DOC → ABI → BSC zawierała się w zakresie od 4,5 do 12,7 miesięcy.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Przeżycie po progresji (PPS) ścieżki DOC → ABI → BSC

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Różnica median [mies.]
Czas przeżycia całkowitego (OS)				
<i>Lin 2019</i>	DOC → ABI	ABI: b/d DOC: b/d	PPS*	10,3
<i>Clarke 2018</i>		ABI: 8,4 (4,3; 14,3) DOC: b/d		12,7
<i>Caffo 2015a</i>		ABI: 7 (1; 33) mies. DOC: b/d		8,9
<i>Gunduz 2015</i>		ABI: b/d DOC: b/d		7,5

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Różnica median [mies.]
<i>De Giorgi 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		11,7
<i>Houts 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		4,51
<i>Peer 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		11
<i>COU-AA-301 (Fizazi 2012)</i>		ABI: 7,4 (0,2; 25,6) DOC: b/d		10,2

**PPS = OS_{ABI} – PFS_{ABI}

3.11. Ocena skuteczności ścieżki DOC → ABI → ENZ względem ścieżki DOC → ABI → BSC

W poniższym rozdziale zestawiono medianę OS dla interwencji badanej z szacowaną medianą OS dla komparatora. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*. Wyniki zestawiono dla badań eksperymentalnych. Dodatkowo zestawiono wyniki mediany OS dla ścieżki DOC → ABI → ENZ z wynikami obliczonego parametru PPS dla komparatora.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Analiza skuteczności terapii przeprowadzona w populacji chorych po uprzednim leczeniu docetaksem i octanem abirateronu wskazuje na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z chorymi stosującymi najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Mediana czasu przeżycia dla ścieżki DOC → ABI → ENZ wyniosła 18 miesięcy, z kolei dla sekwencji DOC → ABI → BSC jedynie 7 mies. (badanie *COU-AA-301*) i 8 miesięcy (badanie *Clarke 2018*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – zestawienie wyników

Badanie	Punkt końcowy	Mediana [mies.]
DOC → ABI → ENZ		
<i>de Bono 2018</i>	OS	18
DOC → ABI → BSC		
<i>Clarke 2018</i>	OS	8
<i>COU-AA-301</i> (<i>Fizazi 2012</i>)		7

3.11.2. Przeżycie po progresji (PPS)

Mediana OS dla schematu leczenia DOC → ABI → ENZ zawierała się w zakresie od **4,8 do 18 miesięcy**. Z kolei wartość parametru PPS (różnica median) dla sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC wynosiła od **4,5 do 12,7 miesiąca**. Należy zauważyć, iż większość chorych leczonych enzalutamidem była w gorszym stanie niż chorzy leczeni ścieżką DOC → ABI. Chorzy z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 stanowili ok. 23 – ok. 43% chorych w grupie badanej (za wyjątkiem badania *de Bono 2018*, do którego nie włączano chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2) oraz ok. 1% do ok. 23% chorych w grupie kontrolnej. Stan zdrowia chorych (oceniany m.in. w skali sprawności ECOG) stanowi jeden z czynników rokowniczych, dlatego może mieć wpływ na wyniki dotyczące m.in. czasu przeżycia. Tym samym uwzględniając charakterystyki chorych podejście do analizy wyników, należy uznać za konserwatywne.

Zestawienie danych dla poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Czas przeżycia całkowitego (OS) dla interwencji badanej

Badanie	Punkt końcowy	Mediana [mies.]
DOC → ABI → ENZ		
<i>de Bono 2018</i>	OS	18
<i>Davies 2016</i>		10,4
<i>Badrising 2016a</i>		10,1
<i>Azad 2015</i>		10,6
<i>Brasso 2015</i>		8,3
<i>Caffo 2015</i>		8
<i>Zhang 2015</i>		9,6
<i>Schmid 2014</i>		7,5
<i>Thomsen 2014</i>		4,8

Tabela 18.
Czas przeżycia po progresji (PPS) dla interwencji kontrolnej

Badanie	Punkt końcowy	Różnica median [mies.]
DOC → ABI → BSC		
<i>Lin 2019</i>	PPS*	10,3
<i>Clarke 2018</i>		12,7

Badanie	Punkt końcowy	Różnica median [mies.]
<i>Caffo 2015a</i>		8,9
<i>Gunduz 2015</i>		7,5
<i>De Giorgi 2014</i>		11,7
<i>Houts 2014</i>		4,51
<i>Peer 2014</i>		11
<i>COU-AA-301</i> <i>(Fizazi 2012)</i>		10,2

*PPS = OS_{ABI} – PFS_{ABI}

3.12. Ocena skuteczności ścieżki ABI → ENZ względem ścieżki ENZ → ABI

W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono również badania z grupą kontrolną porównujące skuteczność ścieżki leczenia ENZ → ABI vs ABI → ENZ. W badaniach tych uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni docetakselem bądź część chorych stosowała wcześniej docetaksel. Badania te nie są w pełni zgodne z wnioskowaną populacją, jednakże dostarczają cennych informacji o korzyściach terapeutycznych płynących z zastosowania enzalutamidu po octanie abirateronu i stanowią uzupełniające źródło danych. W poniższym rozdziale zaprezentowane wyniki dla kluczowych punktów końcowych (tj. mediana OS, PFS i czas do progresji PSA) oraz najważniejsze wnioski autorów badań. W niniejszym raporcie odstępiono od prezentowania szczegółowej charakterystyki badań oraz ich oceny.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano następujące badania porównujące leczenie sekwencyjne ABI → ENZ względem leczenia ENZ → ABI:

- *Khalaf 2019*: otwarte, randomizowane, badanie krzyżowe (ang. *cross-over*) w populacji chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej docetakselem¹⁹. Zmiana leczenia następowała w przypadku progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności leku lub wycofania zgody na udział w badaniu.
- *Komura 2019*: badanie obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych na CRPC²⁰ nieleczonych uprzednio docetakselem. Z uwagi na brak randomizacji w badaniu zastosowano technikę statystyczną opartą o wskaźnik skłonności (ang. *propensity score matching*) z uwzględnieniem danych demograficznych chorych.

¹⁹ 5% i 6% chorych odpowiednio w grupie ABI → ENZ i ENZ → ABI stosowała uprzednio docetaksel w leczeniu raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację.

²⁰ W grupie ABI → ENZ i ENZ → ABI odsetek chorych z przerzutami wyniósł odpowiednio 80,4% i 81,6%.

- *Mori 2019*²¹: badanie obserwacyjne, retrospektywne przeprowadzono w populacji chorych na CRPC, wśród których w grupie ENZ → ABI i ABI → ENZ odpowiednio 50% i 39% chorych była uprzednio leczona docetakselem.
- *Matsubara 2018*: badanie obserwacyjne, retrospektywne w populacji chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej docetakselem.
- *Maughan 2017*: badanie obserwacyjne, retrospektywne w populacji chorych na mCRPC. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania 32% chorych (grupa ABI → ENZ) i 12% chorych (ENZ → ABI) było wcześniej leczonych docetakselem.
- *Miyake 2017a*: badanie obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC, którzy nie stosowali wcześniej terapii docetakselem.
- *Terada 2017*²²: badanie obserwacyjne, retrospektywne w populacji chorych na CRPC wcześniej nieleczonych docetakselem

Wyniki randomizowanego badania *Khalaf 2019* wskazują na wyższą skuteczność enzalutamidu stosowanego po octanie abirateronu (ABI → ENZ) w porównaniu z octanem abirateronu stosowanym po enzalutamidzie (ENZ → ABI). Mediana czasu do drugiej progresji PSA była istotnie statystycznie dłuższa dla sekwencji leczenia ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI i wyniosła odpowiednio 19,3 i 15,2 miesiące, HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,97; p=0,036). Zgodnie z wnioskami autorów różnica ta może wynikać z wyższej aktywności enzalutamidu w II. linii leczenia (mediana czasu do progresji PSA w drugiej linii leczenia również była dłuższa dla sekwencji ABI → ENZ niż ENZ → ABI: 3,5 vs 1,7 miesiąca). Autorzy badania przeprowadzili również analizę *post-hoc* (analizę wrażliwości) w podgrupach uwzględniających różne czynniki kliniczne tj. czas do progresji PSA w I. linii leczenia, odpowiedź PSA w I. linii leczenia, a także stan sprawności w skali ECOG, stężenie PSA, hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej w momencie zmiany leczenia (ang. *status at crossover*). Uzyskane wyniki były zgodne z analizą podstawową tzn. w grupie ABI → ENZ odnotowano dłuższy czas od rozpoczęcia pierwszej linii leczenia do

²¹ Przerzuty kostne i trzewne rozpoznano kolejno u 61% i 13% (grupa ABI → ENZ) oraz 72% i 17% (grupa ENZ → ABI).

²² W grupie ABI → ENZ i ENZ → ABI odpowiednio u 81% i 71% chorych na początku badania występowały przerzuty.

drugiej progresji PSA w porównaniu z grupą ENZ → ABI. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie, co może wynikać z małej liczebności podgrup.

W badaniu *Komura 2019* stosowanie enzalutamidu w II. linii leczenia było związane z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany rPFS (mediana: 15 miesięcy) w porównaniu do octanu abirateronu stosowanego w II. linii (mediana: 7 miesięcy). Natomiast mediana OS od momentu rozpoczęcia drugiej linii leczenia wyniosła 14 miesięcy dla sekwencji ENZ → ABI i 23 miesiące dla sekwencji ABI → ENZ.

Wyniki pozostałych badań obserwacyjnych również świadczą o przewadze grupy ABI → ENZ względem grupy ENZ → ABI w zakresie wydłużenia mediany PFS i czasu do progresji choroby wg PSA. Różnicę istotną statycznie stwierdzono dla wszystkich badań, za wyjątkiem badania *Matsubara 2018*. W przypadku analizy czasu przeżycia również obserwowano dłuższą medianę OS dla sekwencji ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI. Wyniki nie miały jednak poparcia w wartości parametru HR (brak różnicy istotnej statystycznie).

Jednym z powodów, dla których chorzy leczeni sekwencją ABI → ENZ uzyskują korzystniejsze wartości parametru PFS, może być fakt, że działanie przeciwnowotworowe octanu abirateronu jako drugiego leku ukierunkowanego na receptor antyandrogenowy może być osłabione w większym stopniu niż działanie enzalutamidu. Stwierdzono, że wskaźnik odpowiedzi PSA podczas stosowania octanu abirateronu był znacznie niższy, gdy był stosowany jako drugi lek. Obserwacje te były mniej widoczne w przypadku sekwencji ABI → ENZ, co sugeruje, że sekwencja ENZ → ABI może być związana z większą opornością krzyżową niż sekwencja ABI → ENZ. Zaproponowano szereg hipotez, aby wyjaśnić różnicę w oporności krzyżowej między tymi dwoma lekami. Jedną z nich mówi, że enzalutamid indukuje CYP3A4, enzym odpowiedzialny za metabolizm octanu abirateronu [Benoist 2016]. W związku z tym octan abirateronu stosowany po enzalutamidzie może być metabolizowany wcześniej [Mori 2017].

Wyniki badania randomizowanego *Khalaf 2019* są spójne z wynikami badań obserwacyjnych. Wyniki badań świadczą o wyższej skuteczności enzalutamidu stosowanego po octanie abirateronu (ABI → ENZ) niż octanu abirateronu stosowanego po enzalutamidzie (ENZ → ABI) m.in. w odniesieniu do mediany PFS czy mediany czasu do progresji PSA. Chociaż efekt leczenia ABI i ENZ w I. linii jest zbliżony, oporność krzyżowa enzalutamidu w ścieżce ABI → ENZ może być mniejsza. Wnioski te dotyczą zarówno populacji chorych wcześniej nieleczonych docetakselem, jak i populacji chorych częściowo leczonych docetakselem (badanie *Mori 2019, Maughan 2017*).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych opublikowanych w badaniach porównujących sekwencję leczenia ABI → ENZ z sekwencją ENZ → ABI.

Tabela 19.
Zestawienie wybranych punktów końcowych dla badań ABI → ENZ vs ENZ → ABI

Badanie (publikacja)	Mediana OBS (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	ABI → ENZ		ENZ → ABI		HR (95% CI)	IS
			Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N		
Czas przeżycia całkowitego (OS)								
<i>Komura 2019</i>	b/d*	OS	23 (b/d)	46	14 (b/d)	38	0,76 (0,41; 1,41)	NIE p=0,35
<i>Matsubara 2018</i>	ABI → ENZ: 15,0 ENZ → ABI: 19,0		b/d	50	b/d	47	0,98 (0,64; 1,52)	NIE p=0,834
<i>Maughan 2017</i>	b/d		33,3 (25,4; n/o)	65	29,9 (18,8; n/o)	16	0,57 (0,29; 1,11)	NIE p=0,098**
<i>Miyake 2017a</i>	b/d		n/o	49	22,1 (b/d)	59	0,80 (0,27; 1,31)	NIE p=0,21
<i>Terada 2017</i>	b/d		30,5 (25,3; n/o)	113	29,9 (24,7; n/o)	85	0,88 (0,53; 1,43)	NIE p=0,599
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)								
<i>Komura 2019</i>	b/d*	rPFS	15 (b/d)	46	7 (b/d)	38	0,49 (0,25; 0,98)	TAK p=0,04
<i>Mori 2019</i>	ABI → ENZ: 14 (4;24) ENZ → ABI: 13,5 (3; 27)	PFS-PSA	9 (b/d)	23	7 (b/d)	46	b/d	TAK p=0,049
<i>Matsubara 2018</i>	ABI → ENZ: 15,0 ENZ → ABI: 19,0	PFS	3,39 (2,91; 3,87)	50	2,89 (2,30; 3,48)	47	0,66 (0,43; 1,02)	NIE p=0,054
<i>Maughan 2017</i>	b/d	Łączny PFS-PSA***	17,5 (14,0; 19,5)	65	12,3 (8,9; 20,5)	16	0,44 (0,26; 0,74)	TAK p=0,002**
<i>Miyake 2017a</i>	b/d	Łączny PFS-PSA***	18,4 (b/d)	49	12,8 (b/d)	59	0,44 (0,37; 0,81)	TAK p=0,0091
<i>Terada 2017</i>	b/d	PFS-PSA	3,0 (2,2; 3,7)	113	1,8 (1,4; 2,3)	85	0,67 (0,49; 0,91)	TAK p=0,009

Badanie (publikacja)	Mediana OBS (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	ABI → ENZ		ENZ → ABI		HR (95% CI)	IS
			Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N	Mediana* (95% CI) [miesiąc]	N		
Czas do progresji choroby (TTP)								
<i>Khalaf 2019</i>	22, 8 (10,3; 33,4)	Czas do drugiej progresji PSA [^]	19,3 (16,0; 30,5)	73	15,2 (11,9; 19,8)	75	0,66 (0,45; 0,97)	TAK p=0,036
	3,9 (2,1; 16,0)	Czas do progresji PSA w II linii leczenia	3,5 (2,9; 8,7)	73	1,7 (1,6; 2,5)	75	0,42 (0,28; 0,65)	TAK p<0,0001
<i>Komura 2019</i>	b/d*	Czas do progresji PSA w II linii leczenia	6 (b/d)	46	3 (b/d)	38	0,52 (0,30; 0,91)	TAK p=0,008

*w publikacji wskazano wyłącznie medianą obserwacji dla chorych, którzy przeżyli i odnotowali zgon (17 vs 13 mies.)

**na podstawie modelu Cox'a z wieloma zmiennymi

***PFS mierzony od rozpoczęcia pierwszej terapii do czasu progresji choroby podczas stosowania kolejnej terapii, czyli suma PFS1 i PFS2, które odpowiadają kolejno progresji podczas pierwszej terapii oraz drugiej terapii

[^]w przypadku pierwszej progresji choroby następowała zmiana leczenia, w związku z tym, druga progresja jest liczona od momentu rozpoczęcia terapii w I. linii leczenia do progresji w II. linii leczenia

3.13. Ocena bezpieczeństwa dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ

Do analizy bezpieczeństwa włączono 2 badanie: eksperymentalne badanie *de Bono 2018* oraz badanie obserwacyjne *Schmid 2014*, w których mediana ekspozycji na enzalutamid wyniosła odpowiednio: 2,8 i 5,5 miesiąca. Należy zauważyć, że w badaniu *de Bono 2018* populacja na podstawie której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa ENZ obejmowała również chorych, którzy nie stosowali wcześniej docetakselu (67,8% chorych).

W pozostałych badaniach nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ. Nie powinno to stanowić ograniczenia analizy, ponieważ profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest dobrze znany i opisany. Ponadto w raporcie opisano komunikaty PRAC opublikowane w ostatnich latach, dane ze stron internetowych *ADRReports*, *WHO UMC*, a także ocenę bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Xtandi™* i *FDA Xtandi™*. Należy również podkreślić, że w przypadku chorych, dla których mediana czasu przeżycia wynosi kilka miesięcy, najważniejszym jest wydłużenie życia chorych i ocena skuteczności terapii.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania obserwacyjnego Schmid 2014

W badaniu Schmid 2014 przeprowadzono analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu Schmid 2014 była niedokrwistość (stopień nasilenia 1 – 4), którą odnotowano u 91,4% chorych. Spadek masy ciała (stopień nasilenia 1 – 4) zaobserwowano u 45,7% chorych, natomiast ból, zmęczenie i nudności o dowolnym stopniu nasilenia stwierdzono u 20–30% chorych. Należy również zauważyć, że w przypadku niedokrwistości i redukcji masy ciała większość zdarzeń odnotowano w stopniu nasilenia nie wyższym niż 2. Żaden z chorych nie przerwał leczenia ani nie zmniejszył dawki leku ze względu na toksyczność enzalutamidu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Schmid 2014	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Niedokrwistość	1 – 4	32 (91,4)	35
				≤2	28 (80,0)	35
				≥3	4 (11,4)	35
Zaburzenia psychiczne						
Schmid 2014	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Bezsenna	≤2	4 (11,4)	35
				≥3	1 (2,9)	35
Zaburzenia żołądka i jelit						
Schmid 2014	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Nudności	≤2	8 (22,9)	35
				≥3	1 (2,9)	35
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Schmid 2014	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Zmęczenie	≤2	8 (22,9)	35
				≥3	0 (0,0)	35
			Ból	≤2	10 (28,6)	35
				≥3	0 (0,0)	35

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
			Astenia	≤2	4 (11,4)	35
				≥3	3 (8,6)	35
Badania diagnostyczne						
<i>Schmid 2014</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 2,8 (0,1; 9,5) mies. ABI: 6 (2; 20) mies. DOC: 8,5 (b/d) cykli	Redukcja masy ciała	1 – 4	16 (45,7)	35
				≤2	10 (28,6)	35
				≥3	6 (17,1)	35

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badanie eksperymentalnego *de Bono 2018*

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u 8,9% chorych, przy czym wyłącznie jeden przypadek (udar) został określony jako prawdopodobnie związany z leczeniem enzalutamidem.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 3,7% chorych. Z kolei działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia doświadczyło ogółem 59,3% chorych, w tym u 8,4% chorych stwierdzono działanie niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia. U 10,3% chorych wystąpienie działania niepożądanego skutkowało przerwaniem leczenia. Wśród najczęstszych działań niepożądanych wyróżniono zmęczenie (u 26,6% chorych), spadek apetytu (u 12,6% chorych), astenię (u 8,9% chorych) oraz zaparcia (u 5,6% chorych).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37,9% chorych, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia u 7,9% chorych.

W populacji chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa 93% chorych doświadczyło zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE), przy czym u 43,5% chorych odnotowano TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 .

Tabela 21.
Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania eksperymentalne *de Bono 2018*

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Stopień	n (%)	N
CIĘŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Dowolny	8 (3,7)	214
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Działania niepożądane ogółem	Dowolny	127 (59,3)	214
				≥3	18 (8,4)	214
			Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	22 (10,3)	214
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Zmniejszenie apetytu	Dowolny	27 (12,6)	214
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Nudności	Dowolny	17 (7,9)	214
			Zaparcia		12 (5,6)	214
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Zmęczenie	Dowolny	57 (26,6)	214
			Astenia		19 (8,9)	214
CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE						

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Stopień	n (%)	N
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	81 (37,9)	214
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE***						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem*	Dowolny	17 (7,9)	214
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZAISTNIAŁE W TRAKCIE LECZENIA (TEAE)						
<i>de Bono 2018</i>	DOC → ABI →ENZ	ENZ: 5,5 (2,8; 8,2) mies. ABI: 14,0 (8,8; 19,5) mies. DOC: b/d	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zgonu ogółem	Dowolny	19 (8,9)	214
			Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem	Dowolny	199 (93,0)	214
				≥3	93 (43,5)	214

*przerwanie leczenia badanym lekiem było głównie wywołane zdarzeniem niepożądanym

**zdarzenia możliwie lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem

***W publikacji przedstawiono również informację, że nie odnotowano żadnego przypadku napadu padaczkowego oraz 9 (4,2%) chorych doświadczyło upadku. Nie określono szczegółowo do jakiej kategorii należały wymienione zdarzenia.

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

EMA AR 2013

Działanie przeciwnowotworowe enzalutamidu zostało udowodnione. Stosowanie enzalutamidu prowadzi do wydłużenia życia oraz charakteryzuje się akceptowalnym i możliwym do kontrolowania profilem bezpieczeństwa [EMA AR 2013].

Stosunek korzyści do ryzyka dla enzalutamidu stosowanego u chorych na mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu jednego lub dwóch schematów chemioterapii (w tym jednego z wykorzystaniem docetakselu) uznano za pozytywny.

3.15. 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*;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.15.1.1. 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 wyłączono 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.

3.15.1.2. 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 częstotliwości 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 22.

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 niedokrwienności serca***	Często
	Wydłużenie odstępu QT	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyń	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 [^] (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

Enzalutamid		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
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 miażdżyca tętnic wieńcowych

^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*²³ 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.

²³ badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*Slovin 2018*]

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.


3.15.2. 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 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 (AFFIRM²⁴)*, u których zaobserwowano trombocytopenię, dostarczyć dane dotyczące bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii skojarzonych z badań obserwacyjnych oraz dane dotyczące występowania obrzęku 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. 







²⁴ badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*ChPL Xtandi™*]

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*²⁵ i *PREVAIL*²⁶.

3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2018

W dokumencie z 2018 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enzalutamidu:

- drgawki: raportowane u 0,4% chorych ogółem oraz u 2,2% chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia;
- PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES;
- nadwrażliwość: przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia nadwrażliwości;
- choroba niedokrwienna serca: 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 10% i 8% 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,

²⁵ badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. porównania ENZ względem bikalutamidu [*ChPL Xtandi™*]

²⁶ badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*ChPL Xtandi™*]

zmniejszenie łaknienia, uderzenia gorąca, ból stawów, zawroty głowy, nadciśnienie, ból głowy oraz spadek masy ciała.

3.15.4. 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 10 października 2020 r.

Tabela 23.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1511
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4723
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	542
Zaburzenia układu immunologicznego	117
Zaburzenia endokrynologiczne	49
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1745
Zaburzenia psychiczne	1434
Zaburzenia układu nerwowego	3926
Zaburzenia w obrębie oka	427
Zaburzenia ucha i błędnika	205
Zaburzenia serca	952
Zaburzenia naczyniowe	1233
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1373
Zaburzenia żołądka i jelit	3279
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	227
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	958

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2070
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	846
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	159
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10670
Badania diagnostyczne	3170
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3163
Uwarunkowania społeczne	145
Procedury medyczne i chirurgiczne	939
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	300

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, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

3.15.5. 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 24.

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


Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2589

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5138
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	703
Zaburzenia układu immunologicznego	220
Zaburzenia endokrynologiczne	59
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3439
Zaburzenia psychiczne	3386
Zaburzenia układu nerwowego	8768
Zaburzenia w obrębie oka	1031
Zaburzenia ucha i błędniaka	521
Zaburzenia serca	1320
Zaburzenia naczyniowe	3328
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2793
Zaburzenia żołądka i jelit	8683
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	280
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2507
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5681
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1570
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	414
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	17
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22646
Badania diagnostyczne	6476
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6741
Uwarunkowania społeczne	242
Procedury medyczne i chirurgiczne	1061
Kwestie związane z produktem	893

U chorych leczonych lekiem Xtandi™ najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, 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:

- 
- w ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania odpowiadające następującej ścieżce leczenia: DOC → ABI → ENZ. Docetaksel i octan abirateronu mogą być również stosowane w odwrotnej sekwencji, tj. ABI → DOC, przy czym nie zidentyfikowano badań dla ścieżki leczenia ABI → DOC → ENZ. Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej, głównie stosowana jest sekwencja DOC → ABI [OP AOTMiT 2019].
- w celu oszacowania wyników dla sekwencji DOC → ABI → BSC wykorzystano badania dla ścieżki DOC → ABI. W przypadku ścieżki DOC → ABI po progresji choroby na ABI chorzy mogli otrzymywać różnicowany zakres terapii (opisane w rozdziale 3.6.2), dostosowanych do ich stanu klinicznego i byli w dalszym ciągu obserwowani w celu oceny przeżycia. Tym samym odzwierciedla to sytuację, jaka będzie miała miejsce w praktyce klinicznej i uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu. Medianę OS dla ścieżki komparatora wyznaczoną w oparciu o estymowaną krzywą przeżycia chorych. Krzywą oszacowano na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*. Tak oszacowaną medianę OS należy traktować jako główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności badanej interwencji względem komparatora.
- badania włączone dla interwencji badanej i kontrolnej różniły się w zakresie danych demograficznych, liczebności populacji, okresów obserwacji.
- dla części badań nie przedstawiono danych na temat okresu obserwacji czy czasu leczenia.

-
- w przypadku oceny bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki wyłącznie dla enzalutamidu. Z powodu braku dostępności badań dla terapii BSC (stosowanej po DOC i ABI) nie jest możliwe przedstawienie wyników bezpieczeństwa dla komparatora. Należy jednak zauważyć, że w przypadku chorych, dla których mediana przeżycia wynosi kilka miesięcy, najważniejszym jest wydłużenie życia chorych i ocena skuteczności terapii.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Oceny dokonano względem komparatora – sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC. Dodatkowo w analizie przedstawiono główne wnioski z badań z grupą kontrolną porównujące skuteczność ścieżki leczenia ENZ → ABI vs ABI → ENZ.

Analiza skuteczności enzalutamidu została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących głównie z badań obserwacyjnych retrospektywnych, a także jednego badania eksperymentalnego i jednego badania obserwacyjnego prospektywnego.

Wyniki dla enzalutamidu porównano z wynikami badań dla komparatora w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Ocena skuteczności

Wyniki dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ

Mediana przeżycia całkowitego, dla chorych leczonych sekwencją DOC → ABI → ENZ zawierała się w zakresie od 4,8 do 18 miesięcy. Najdłuższą medianę przeżycia odnotowano w badaniu eksperymentalnym *de Bono 2018* (18 miesięcy). Najprawdopodobniej jest to spowodowane najdłuższym czasem leczenia ENZ w porównaniu z pozostałymi badaniami oraz faktem, że do badania nie włączono chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 . Mediana czasu przeżycia w przypadku badań obserwacyjnych wyniosła od 4,8 do 10,6 miesiąca. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do leczenia enzalutamidem kwalifikują się chorzy ze stanem sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG. W związku z powyższym populacja oceniana w ramach badania *de Bono 2018* najbardziej odpowiada wnioskowanej populacji.

Analiza przeprowadzona dla enzalutamidu w odniesieniu do PFS wykazała, że **mediana PFS** wynosiła od 2,7 do 7,9 miesiąca. Również w przypadku PFS najdłuższą medianę odnotowano w badaniu *de Bono 2018*.

Częstość występowania **odpowiedzi PSA** (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$) zawierała się w zakresie od 22,1% do 27,5% w przypadku 3 badań, natomiast dla 2 pozostałych badań wartość ta wyniosła 5,3% i 11,4%. Zmniejszenie wartości początkowej PSA o $\geq 30\%$

odnotowano u 45,9% chorych (badanie *Badrising 2014*) a zmniejszenie PSA o >30% odnotowano u 36,9% chorych (badanie *Brasso 2015*).

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie badania *de Bono 2018*. Mediana wyniku wg kwestionariusza EQ-5D na początku badania wyniosła 75 pkt. Zaobserwowano, że do 37 tyg. wynik uległ nieznacznej zmianie. Dla dalszych tygodni porównanie wyników jest utrudnione, ponieważ ocenę przeprowadzono na małej liczbie chorych.

Zestawienie wyniki dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ oraz DOC → ABI → BSC

W ramach analizy zestawiono medianę OS dla interwencji badanej z szacowaną medianą OS dla komparatora dla badań eksperymentalnych. Dodatkowo zestawiono wyniki mediany OS dla wszystkich badań dla ścieżki DOC → ABI → ENZ z wynikami obliczonego parametru PPS dla komparatora.

Mediana czasu przeżycia dla ścieżki DOC → ABI → ENZ wyniosła 18 miesięcy, z kolei dla sekwencji DOC → ABI → BSC jedynie 7 mies. (badanie *COU-AA-301*) i 8 miesięcy (badanie *Clarke 2018*).

Mediana OS dla schematu leczenia DOC → ABI → ENZ zawierała się w zakresie od **4,8 do 18 miesięcy**. Z kolei wartość parametru PPS (różnica median) dla sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC wynosiła od **4,5 do 12,7 miesiąca**

Wyniki dla badań porównujących sekwencję leczenia ABI → ENZ vs ENZ → ABI

Wyniki randomizowanego badania *Khalaf 2019* wskazują na wyższą skuteczność enzalutamidu stosowanego po octanie abirateronu (ABI → ENZ) w porównaniu z octanem abirateronu stosowanym po enzalutamidzie (ENZ → ABI). Mediana czasu do drugiej progresji PSA była istotnie statystycznie dłuższa dla sekwencji leczenia ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI i wyniosła odpowiednio 19,3 i 15,2 miesięcy, HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,97; p=0,036). Zgodnie z wnioskami autorów różnica ta może wynikać z wyższej aktywności enzalutamidu w II. linii leczenia (mediana czasu do progresji PSA w drugiej linii leczenia również była dłuższa dla sekwencji ABI → ENZ niż ENZ → ABI: 3,5 vs 1,7 miesiąca). Wyniki analizy *post-hoc* (analiza wrażliwości) w podgrupach uwzględniających różne czynniki kliniczne tj. czas do progresji PSA w I. linii leczenia, odpowiedź PSA w I. linii leczenia, a także stan sprawności w skali ECOG, stężenie PSA, hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej w momencie zmiany leczenia (ang. *status at crossover*), były zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Wyniki pozostałych badań będących badaniami obserwacyjnymi również potwierdzają przewagę grupy ABI → ENZ względem grupy ENZ → ABI w zakresie wydłużenia mediany PFS i czasu do progresji choroby wg PSA. Z kolei analiza czasu przeżycia świadczy o dłuższej medianie OS w przypadku sekwencji ABI → ENZ w porównaniu z sekwencją ENZ → ABI. Wyniki nie miały jednak poparcia w wartości parametru HR (brak różnicy istotnej statystycznie).

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki dla ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ

W badaniu *Schmid 2014* przeprowadzono analizę częstości występowania **zdarzeń niepożądanych**. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w badaniu *Schmid 2014* była niedokrwistość (stopień nasilenia 1 – 4), którą odnotowano u 91,4% chorych. Spadek masy ciała (stopień nasilenia 1 – 4) zaobserwowano u 45,7% chorych, natomiast ból, zmęczenie i nudności o dowolnym stopniu nasilenia stwierdzono u 20–30% chorych. Należy również zauważyć, że w przypadku niedokrwistości i redukcji masy ciała większość zdarzeń odnotowano w stopniu nasilenia nie wyższym niż 2. Żaden z chorych nie przerwał leczenia ani nie zmniejszył dawki leku ze względu na toksyczność enzalutamidu.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania *de Bono 2018*, wykazała następującą częstość zdarzeń:

- TEAE prowadzące do zgonu: 8,9% (tylko 1 zgon określono jako prawdopodobnie związany z leczeniem);
- ciężkie działania niepożądane: 3,7%;
- działania niepożądane: 59,3% (u 8,4% chorych stwierdzono działanie niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia);
- działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 10,3%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 37,9%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 7,9%;
- TEAE: 93% (u 43,5% chorych odnotowano TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3).

Wśród najczęstszych działań niepożądanych wyróżniono zmęczenie (u 26,6% chorych), spadek apetytu (u 12,6% chorych), astenię (u 8,9% chorych) oraz zaparcia (u 5,6% chorych).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla enzalutamidu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Xtandi™*, *FDA Xtandi™ label*, baz ADRReports 2020 i WHO UMC 2020, a także komunikatów PRAC.

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 raportowanych w bazach ADRReports, czy WHO UMC wskazują, iż terapia ENZ najczęściej wiąże się z wystąpieniem 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 text block]

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. **Niniejszy raport został przygotowany w ramach odpowiedzi na wezwanie dot. procesu RDTL.**

Należy również zauważyć, że wnioskowana populacja dotyczy chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Odnalezione dane literaturowe sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest niejako pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem wśród chorych wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi. Wydaje się zatem, że sposobem na określenia występowania oporności krzyżowej jest podanie choremu alternatywnego leku i obserwacja wyników leczenia (w tym przypadku enzalutamidu po octanie abirateronu), co w ramach aktualnej sytuacji refundacyjnej jest niemożliwe [OP AOTMiT 2019]. Ponadto uzyskane wyniki sugerują, że zastosowanie sekwencji ENZ → ABI może być związane z wstąpieniem większej oporności krzyżowej niż w przypadku sekwencji ABI → ENZ.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi™ należy uznać za zasadne.

6. Dyskusja

[REDAKTOWANA] wskazuje na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z chorymi stosującymi najlepsze leczenie wspomagające (BSC) definiowane jako zróżnicowany zakres terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach eksperymentalnych, obserwacyjnych retrospektywnych i obserwacyjnych prospektywnych. Stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest stosunkowo wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie eksperymentalne i obserwacyjne badania jednoramienne bądź wyniki z pojedynczych ramion z badań obserwacyjnych z grupą kontrolą. Z kolei w przypadku komparatora nie odnaleziono badań dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej octanem abirateronu i docetakselem (w dowolnej kolejności), dlatego szacowanie efektu stosowania BSC oparto na badaniach obserwacyjnych i eksperymentalnych dla ścieżki leczenia DOC → ABI. W przypadku ścieżki DOC → ABI po progresji choroby na ABI chorzy mogli otrzymywać zróżnicowany zakres terapii (opisane w rozdziale 3.6.2), dostosowanych do ich stanu klinicznego i byli w dalszym ciągu obserwowani w celu oceny przeżycia. Tym samym odzwierciedla to sytuację, jaka będzie miała miejsce w praktyce klinicznej i uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu.

Jest to podejście innowacyjne, jednak w przypadku wniosku który dotyczy ostatnich linii leczenia takie podejście wydaje się być tym bardziej odpowiednie, ponieważ daje uśredniony wynik, którego należałoby oczekiwać w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych.

W ramach procesu RDTL jako komparator dla enzalutamidu wskazano kabazytaksel, jednakże zwrócono uwagę, że jest to lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (ani w żadnym innym). Ponadto w opinii Prezesa Agencji wskazano na ograniczoną wiarygodność wykonanej analizy porównawczej enzalutamidu z kabazytakselem m.in. ze względu na retrospektywny

charakter badań pierwotnych włączonych do analizy oraz małą liczebność chorych. Zaproponowane w ramach niniejszej analizy rozwiązanie wydaje się być bardziej odpowiednie na porównanie z szerszym zestawem możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, które w praktyce klinicznej są stosowane.

W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania odpowiadające następującej ścieżce leczenia: DOC → ABI → ENZ. Docetaksel i octan abirateronu mogą być również stosowane w odwrotnej sekwencji, tj. ABI → DOC, przy czym nie zidentyfikowano badań dla ścieżki leczenia ABI → DOC → ENZ. Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej, głównie stosowana jest sekwencja DOC → ABI [OP AOTMiT 2019].

W celu oszacowania efektu komparatora w analizie wykorzystano badania dla ścieżki DOC → ABI. Medianę OS dla ścieżki komparatora wyznaczoną w oparciu o estymowaną krzywą przeżycia chorych. Krzywą oszacowano na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI. Szczegółowy opis procedury estymacji krzywej przedstawiono w *Analizie Ekonomicznej*. Tak oszacowaną medianę OS należy traktować jako główne źródło danych dla wnioskowania o skuteczności badanej interwencji względem komparatora. Dodatkowo w raporcie przedstawiono obliczony parametr PPS (ang. *post-progression survival* – przeżycie po progresji), czyli różnicę median OS i PFS odnotowanych dla ścieżki DOC → ABI. Różnica ta stanowi średnią oczekiwaną długość życia chorych, którzy doświadczą progresji choroby po octanie abirateronu i będą mogli kontynuować terapię z zastosowaniem BSC. Ze względu na specyfikę tego przybliżenia wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Zestawienie mediany OS dla interwencji badanej z szacowaną medianą OS dla interwencji kontrolnej przeprowadzono dla badań eksperymentalnych, dla których dostępne były krzywe OS i PFS. **Analiza skuteczności terapii przeprowadzona w populacji chorych po uprzednim leczeniu docetakselem i octanem abirateronu wskazuje na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z chorymi stosującymi najlepsze leczenie wspomagające (BSC).**

Mediana OS dla schematu leczenia DOC → ABI → ENZ zawierała się w zakresie od 4,8 do 18 miesięcy. Z kolei wartość parametru PPS (różnica median) dla sekwencji leczenia DOC → ABI → BSC wynosiła od 4,5 do 12,7 miesiąca. Należy również zauważyć, iż większość chorych leczonych enzalutamidem była w gorszym stanie niż chorzy leczeni ścieżką DOC → ABI.

Chorzy z wynikiem w skali ECOG ≥ 2 stanowili od ok. 23 do ok. 43% chorych w grupie badanej (za wyjątkiem badania *de Bono 2018*, do którego nie włączano chorych z wynikiem w skali ECOG ≥ 2) oraz ok. 1% do 23% chorych w grupie kontrolnej. Stan zdrowia chorych (oceniany m.in. w skali sprawności ECOG) stanowi jeden z czynników rokowniczych, dlatego może mieć wpływ na wyniki dotyczące m.in. czasu przeżycia.

Dodatkowo w analizie przedstawiono wnioski z badań z grupą kontrolną porównujących sekwencję leczenia ABI \rightarrow ENZ vs ENZ \rightarrow ABI. Zarówno wyniki badania randomizowanego, jak i badań obserwacyjnych wykazały wyższą korzyść ze stosowania enzalutamidu po octanie abirateronu niż octanu abirateronu po enzalutamidzie w zakresie wydłużenia mediany PFS i czasu do progresji choroby wg PSA. Powołując się na wyniki wyżej wspomnianego badania randomizowanego *Khalaf 2019* w wytycznych EAU wskazano, że w sytuacji, w której jedyną opcją leczenia jest zastosowanie sekwencji inhibitorów AR to preferowanym wyborem jest octan abirateronu, a następnie enzalutamid [EAU 2020].

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 10 przeglądów systematyczny spełniających kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że są to przeglądy bardzo niskiej jakości. Większość danych przedstawionych w przeglądach systematycznych miała charakter retrospektywny. Badania obejmowały także różną liczbę chorych, nierzadko opierały się na małych kohortach chorych z ograniczonym okresem obserwacji. W przeglądzie *Lebdai 2015*, *Maines 2015* i *Petrelli 2015* mediana OS wynosiła odpowiednio: od 7,1 do 8,5 miesiąca, od 7,5 (w jednym badaniu mediana OS nie została osiągnięta), od 7,9 do 10,6 miesiąca. Z kolei mediana PFS zawierała się w zakresie od 2,8 do 4 miesięcy (*Lebdai 2015*), od 2,8 do 4,35 miesiąca (*Maines 2015*) i 1,4 do 4,9 miesiąca (*Petrelli 2015*). Wnioski płynące z pozostałych przeglądów są zbieżne z powyższymi wynikami. W ramach niniejszego raportu włączono nowsze badania, w tym badania z populacją lepiej dopasowaną do wnioskowanego programu lekowego, które wskazuje że wyniki osiągnane w przypadku leczenia sekwencją DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ mogą być korzystniejsze. Bezpieczeństwo enzalutamidu oceniono w ramach przeglądu *Petrelli 2015*, w którym z powodu charakteru włączonych publikacji (głównie abstrakty konferencyjne), nie przedstawiono wszystkich zaistniałych zdarzeń niepożądanych. Pomimo niepełnego przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa w opinii autorów są one zgodne z wynikami badań rejestracyjnych dla enzalutamidu. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie.

Wnioskowana populacja dotyczy chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Odnalezione dane literaturowe sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest niejako pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem wśród chorych wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi. Wydaje się zatem, że sposobem na określenie występowania oporności krzyżowej jest podanie choremu alternatywnego leku i obserwacja wyników leczenia (w tym przypadku enzalutamid po octanie abirateronu), co w ramach aktualnej sytuacji refundacyjnej jest niemożliwe [OP AOTMiT 2019]. Ankietowani eksperci kliniczni również stwierdzili, iż oporność krzyżową u chorych, którzy byli uprzednio leczeni octanem abirateronu, stwierdza się w sytuacji progresji choroby podczas leczenia enzalutamidem.

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. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem nowotworu jedynie 1-3 lat. Niniejszy raport został przygotowany w ramach odpowiedzi na wezwanie dot. procesu RDTL. Chorzy z tak zaawansowaną chorobą, jak w przypadku rozpatrywanej populacji, powinni mieć dostęp do dodatkowych opcji terapeutycznych. Jak wspomniano powyżej, oporność krzyżową stwierdza się głównie po rozpoczęciu leczenia kolejnym lekiem ukierunkowanym na receptor antyandrogenowy. Wśród chorych, którzy rozpoczęliby leczenie enzalutamidem oraz u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, zaś obserwowane wyniki są zadowalające, stosowanie terapii enzalutamidem, w świetle odnalezionych dowodów i wytycznych, może przynieść korzyści zdrowotne.

Wyniki dotyczące skuteczności

wskazują na przewagę terapii enzalutamidem w stosunku do BSC. Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi™ należy uznać za zasadne.

7. Załączniki

7.1. Parametry OS, PFS dla ścieżki DOC → ABI

Tabela 25.
Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]*	N
Czas przeżycia całkowitego (OS)					
<i>Lin 2019</i>	DOC → ABI	ABI: b/d DOC: b/d	OS	18,0 (b/d; b/d)	43
<i>Clarke 2018</i>		ABI: 8,4 (4,3; 14,3) DOC: b/d		20,9 (17,6; 26,3)	71
<i>Caffo 2015a</i>		ABI: 7 (1; 33) DOC: b/d		17 (14; 20)	26 5
<i>Gunduz 2015</i>		ABI: b/d DOC: b/d		13,4 (b/d; b/d)	56
<i>De Giorgi 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		18,7 (10,8; b/d)	43
<i>Houts 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		10,56 (7,83; 15,09)	71
<i>Peer 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		19,0 (b/d; b/d)**	26
<i>Satoh 2014</i>		ABI: 8,3 (0,2; 12,0) DOC: b/d		n/o***	47
<i>COU-AA-301 (Fizazi 2012)</i>		ABI: 7,4 (0,2; 25,6) DOC: b/d		15,8 (14,8; 17,0)	79 7

*w publikacji przedstawiono medianę OS następująco: *18.7 months (95% CI: 10.8 – ...)*. Brak informacji czy górnej granicy nie można było określić.

**w publikacji przedstawiono zakres mediany (2; 31) bez określenia czy jest to zakres IQR czy min./max

***ze względu na fakt, iż nie osiągnięto mediany OS nie ma możliwości obliczenia PPS i uwzględnienia uzyskanego wyniku w zestawieniu z wynikami dla ENZ

Tabela 26.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]*	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby					
<i>Lin 2019</i>	DOC → ABI	ABI: b/d DOC: b/d	PFS-PSA	7,7 (b/d; b/d)	43
<i>Satoh 2014</i>		ABI: 8,3 (0,2; 12,0) DOC: b/d		3,6 (2,8; 3,8)	47

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas terapii, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]*	N
<i>Clarke 2018</i>		ABI: 8,4 (4,3; 14,3) DOC: b/d	rPFS	8,2 (5,5; 9,7)	71
<i>Caffo 2015a</i>		ABI: 7 (1; 33) DOC: b/d		8,1 (1,5; 14,4)	265
<i>Peer 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		8 (b/d; b/d)**	26
<i>COU-AA-301 (Fizazi 2012)</i>		ABI: 7,4 (0,2; 25,6) DOC: b/d		5,6 (5,6; 6,5)	797
<i>Gunduz 2015</i>		ABI: b/d DOc: b/d	PFS-PSA i/lub rPFS	5,9 (b/d; b/d)	56
<i>De Giorgi 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d	PFS*	7,0 (5,4; 11,0)	43
<i>Houts 2014</i>		ABI: b/d DOC: b/d		6,05 (3,91; 7,83)	71

*brak opisu sposobu oceny progresji

**w publikacji przedstawiono zakres mediany (3; 27) bez określenia czy jest to zakres IQR czy min./max

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 27

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 / The European Union Clinical Trials Register</i>							
A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone	National Institutes of Health: NCT02204072 The European Union Clinical Trials Register: 2013-004011-41	Aktywna, nie rekrutuje	Boehringer Ingelheim	Eksperymentalne, równoległe, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy Ib/II	Ogólnym celem badania jest określenie bezpieczeństwa i działania przeciwnowotworowego eksperymentalnego leku BI 836845 przyjmowanego razem z lekiem na raka prostaty, enzalutamidem, w porównaniu z samym enzalutamidem, u chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC), u których wcześniej był leczony i nie był leczony docetakselem i octanem abirateronu. Początkowo zostanie przeprowadzona faza tolerancji i bezpieczeństwa (eskalacja fazy Ib) w celu potwierdzenia maksymalnej tolerowanej dawki	11 listopad 2014	18 październik 2019

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
					(MTD) lub zalecanych dawek zarówno BI 836845, jak i enzalutamidu, które można przyjmować razem.		
CASPAR - A Phase III Trial of Enzalutamide and Rucaparib as a Novel Therapy in First-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	National Institutes of Health: NCT04455750	Rekrutacja nierozpoczęta	Alliance for Clinical Trials in Oncology	Eksperymentalne, równoległe, randomizowane, z kontrolą placebo, podwójnie zaślepienie, fazy III	Badanie ma na celu ocenę korzyści z leczenia skojarzonego rucaparybem i enzalutamidem w porównaniu z samym enzalutamidem w leczeniu mężczyzn z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami.	Wrzesień 2020	Wrzesień 2026
A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen	National Institutes of Health: NCT03016312 The European Union Clinical Trials Register: 2016-003092-22	Aktywna, nie rekrutuje	Hoffmann-La Roche	Eksperymentalne, równoległe, randomizowane, otwarte, fazy III	Badanie na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z enzalutamidem w porównaniu z samym enzalutamidem u uczestników z mCRPC po niepowodzeniu stosowania inhibitora syntezy androgenów (np. octan abirateronu) i niepowodzeniu, braku kwalifikacji lub odmowie stosowania taksanu.	10 styczeń 2017	30 wrzesień 2020
A Randomized Phase II Study Comparing	National Institutes of	Aktywna, nie rekrutuje	Sidney Kimmel Comprehensive	Eksperymentalne, równoległe,	Celem badania jest ustalenie czy u chorych	19 sierpień 2020	Lipiec 2026

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Sequential High Dose Testosterone and Enzalutamide to Enzalutamide Alone in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer	Health: NCT04363164		Cancer Center at Johns Hopkins	randomizowane, otwarte, fazy II	na mCRPC po leczeniu skojarzonym lub sekwencyjnym ADT + ABI, nastąpi poprawa pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych po zastosowaniu sekwencyjnego leczenia dużymi dawkami testosteronu i ENZ w porównaniu do ciągłej terapii ENZ.		
A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH.	The European Union Clinical Trials Register: 2019-000476-42	Trwające	Bayer Consumer Care AG	Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, fazy IV	Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa radu-223 w porównanie z terapią hormonalną wśród chorych na mCRPC, którzy doświadczyli progresji podczas lub po stosowaniu terapii hormonalnej.	17 wrzesień 2020	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 28.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla enzalutamidu – etap I

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"prostatic" OR "prostate"	509 639	22 552
#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"	7 768 259	225 487
#3	#1 AND #2	401 751	16 020
#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"	43 159	2 771
#5	#3 AND #4	39 047	2 580
#6	"CRPC" OR "HRPC"	11 987	1 572
#7	#5 OR #6	40 348	2 706
#8	"enzalutamide" OR "xtandi" OR "MDV3100" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100"	7 040 ^{^^}	649
#9	#7 AND #8	5 319	535
#10	"abiraterone" OR "zytiga" OR "CB 7630" OR "CB7630" OR "CB-7630" OR "abretone" OR "yonsa"	7 326 ^{^^}	769
#11	#9 AND #10	3 307	280
#12	[deduplicate]	2 323	n/d
#13	[embase OR medline]/lim	890	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (276), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 2

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 2.10.2020 r.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla abirateronu – etap II

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"prostatic" OR "prostate"	509 639	22 552
#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"	7 768 259	225 487
#3	#1 AND #2	401 751	16 020
#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"	43 159	2 771
#5	#3 AND #4	39 047	2 580
#6	"CRPC" OR "HRPC"	11 987	1 572
#7	#5 OR #6	40 348	2 706
#8	"abiraterone" OR "zytiga" OR "CB 7630" OR "CB7630" OR "CB-7630" OR "abretone" OR "yonsa"	7 326 ^{^^}	769
#9	#7 AND #8	5 537	619
#10	"docetaxel" OR "docetaxol" OR "RP 56976" OR "RP56976" OR "RP-56976" OR "taxotere" OR "taxoltere" OR "NSC 628503" OR "NSC628503" OR "daxotel" OR "dexotel" OR "docefrez" OR "lit 976" OR "lit976" OR "oncodocel" OR "taxespira" OR "taxoter" OR "texot"	46 526 ^{^^}	7 282
#11	#9 AND #10	2 359	268
#12	[deduplicate]	1 693	n/d
#13	[embase OR medline]/lim	603	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (265), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 1

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 02.10.2020 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 30.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Xtandi	56
	enzalutamide	76
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Xtandi	1
	enzalutamide	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Xtandi	1
	enzalutamide	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Xtandi	22
	enzalutamide	58
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	132
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	73
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Xtandi	0
	enzalutamid	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 21.10.2020 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 31.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Nunzio 2018</i>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączania i wykluczania dla badań klinicznych)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline.</p> <p>Data przeszukania baz: styczeń 2000 – marzec 2017</p>	<p>Celem przeglądu jest ocena dostępnych dowodów naukowych dotyczących diagnostyki i leczenia mężczyzn z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC) oraz przedstawienie zaktualizowanych informacji na temat nowych terapii farmakologicznych.</p>	<p>W ciągu ostatnich kilku lat wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych, takich jak octan abirateronu czy enzalutamid, znacząco zmieniło perspektywę leczenia CRPC, zwiększając przeżywalność i jakość życia chorych.</p> <p>W wielu badaniach analizowano skuteczność ENZ u chorych, którzy wcześniej stosowali DOC oraz ABI. Przykładowo, w badaniu przeprowadzonym przez <i>Bianchini i wsp.</i> spośród 39 chorych włączonych do analizy, odpowiedź PSA odnotowano u 13% chorych, a wartość mPFS wyniosła 2,8 miesiąca. W badaniach opisanych przez <i>Schrader'a</i> i <i>Badrising'a</i> odpowiednio spośród 35 i 61 chorych odpowiedź PSA odnotowano u 29% i 21% chorych, natomiast w obu badaniach osiągnięto podobną wartość mPFS, która wynosiła 4 miesiące.</p> <p>Badanie przeprowadzone na najliczniejszej populacji chorych, wynoszącej 137 chorych na mCRPC, u których stosowano uprzednio docetaksel i octanem abirateronu, zostało opisane przez <i>Brasso i wsp.</i> w 2015 r. W tej wielośrodkowej retrospektywnej analizie mediana OS wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI, 6,8-9,8), natomiast mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca.</p>
<i>Summers 2017</i>	<p>Cook: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p>	<p>Baza The Cochrane Library;</p> <p>Baza Medline;</p> <p>Baza Embase.</p>	<p>Celem systematycznego przeglądu literatury była ocena opublikowanych danych</p>	<p>Dane dotyczące bezpośrednich porównań różnych opcji terapeutycznych stosowanych po terapii docetakselem u chorych na mCRPC są ograniczone, jednak coraz</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Data przeszukania baz: styczeń 2010 – 26 luty 2015	dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wybranych terapii mCRPC - takich jak abirateron, kabazytaksel i enzalutamid – u chorych leczonych uprzednio docetakselem	<p>większe znaczenie zyskują badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. <i>Real World Evidence</i>). Nie odnotowano znaczących różnic w wartościach OS i PFS, osiągniętych w grupach chorych stosujących kabazytaksel, octan abirateronu i enzalutamid. Przyjmowanie tych leków wiązało się z wystąpieniem objawów toksyczności, a także wystąpieniem niektórych zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neutropenii i biegunki, w przypadku chorych stosujących kabazytaksel. Wyniki zebrane na podstawie badań klinicznych oraz RWE były spójne.</p> <p>Zdecydowana większość chorych doświadczyła przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, przy czym w większości badań RCT i innych niż RCT odnotowano wystąpienie co najmniej jednego AE o stopniu nasilenia 3 lub wyższym u co najmniej 40% chorych.</p>
Zhang 2017	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline; Baza Embase; Baza Web of Science Data przeszukania baz: 30 kwietnia 2015 r.	Celem przeglądu była ocena skuteczności i tolerancji terapii sekwencyjnej octanu abirateronu (ABI) i enzalutamidu (ENZ) w populacji chorych na mCRPC.	<p>Zgodnie z wynikami analizy <i>pooled</i>, mediana OS u chorych z progresją mCRPC po chemioterapii leczonych sekwencją ABI→ENZ wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI: 6,8; 8,1), natomiast mediana PFS wyniosła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,4; 3,4) (w przypadku sekwencji odwrotnej, tj. ENZ→ABI wartości te wynosiły odpowiednio 9,7 miesiące (95% CI: 6,0; 13,4) i 3,2 miesiąca (95% CI: 2,1; 4,3).</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi PSA $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 90\%$ u chorych na mCRPC, u których wystąpiła progresja po chemioterapii obliczono na podstawie analizy <i>pooled</i> obejmującej dane pochodzące z siedmiu badań, w których analizowaną populację stanowili chorzy leczeni sekwencją ABI→ENZ. Współczynnik odpowiedzi $\geq 50\%$ PSA wyniósł 18% (95% CI: 14; 22%), natomiast współczynnik odpowiedzi PSA $\geq 90\%$ wyniósł 1%. W podgrupach chorych początkowo wrażliwych na ABI, u</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>których jako kolejną linię leczenia zastosowano ENZ, wskaźnik odpowiedzi PSA $\geq 50\%$ wyniósł 29% (95% CI: 8; 50%). Natomiast w podgrupach chorych początkowo niewrażliwych na ABI, u których jako kolejną linię leczenia zastosowano ENZ, wskaźnik odpowiedzi PSA $\geq 50\%$ wyniósł 9% (95% CI: 2; 17%). Redukcja PSA o $\geq 30\%$ odnotowano u 36% chorych leczonych w sekwencji ABI \rightarrow ENZ.</p>
<p><i>Lebdai 2016</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase. Data przeszukania baz: styczeń 2015 r.</p>	<p>Celem przeglądu było zaprezentowanie aktualnej wiedzy na temat sekwencyjnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii, stosowanych w leczeniu mCRPC.</p>	<p>Dla sekwencji DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ odnaleziono łącznie 6 badań, dla których mediana przeżycia całkowitego OS wyniosła od 7,1 miesiąca do 8,5 miesiąca, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby PFS wyniosła od 2,8 miesiąca do 4 miesięcy, natomiast redukcja poziomu PSA wynosząca $\geq 50\%$ zaobserwowano u od 10% do 39% chorych. Wyniki wszystkich 6 zidentyfikowanych badań są spójne i mogą wskazywać na mniejszą skuteczność ENZ po leczeniu ABI niż w przypadku stosowania ENZ bez uprzedniej terapii ABI. Wyniki te należy interpretować ostrożnie, ponieważ większość danych ma charakter retrospektywny i opiera się na małych kohortach z ograniczonym okresem obserwacji. Ponadto badania te mogły obejmować głównie chorych, którzy szybko stali się oporni na ABI, lub u których ta oporność już występowała, podczas gdy chorzy, którzy dobrze reagowali na leczenie ABI, kontynuowali je, bez potrzeby zmiany terapii.</p>
<p><i>Chi 2015</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline (PubMed); American Society of Clinical Oncology (ASCO); Annual Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO);</p>	<p>Przegląd koncentruje się na opcjach leczenia mCRPC oraz interpretacji dostępnych danych klinicznych dotyczących diagnostyki i leczenia mCRPC opornego na terapię octanem abirateronu i enzalutamidem.</p>	<p>W niniejszym przeglądzie analizowano 14 kohort, w których chorzy leczeni byli schematem: DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ. Redukcję PSA o $\geq 50\%$ odnotowano w 13 kohortach, a zakres redukcji wynosił 12-40%. Mediana PFS dla ENZ w trzeciej linii leczenia wahała się od 2,8 do 4,9 miesiąca (dla 7 kohort), podczas gdy mediana wyników OS wahała się od 4,8 do 10,6 miesiąca (dla 6 kohort).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>European Cancer Congress (ECC).</p> <p>Data przeszukania baz: 12.11.2014 (PubMed), 2013-2014 r. (ASCO oraz ESMO), 2013 (ECC)</p>		<p>Brakredukcji PSA lub progresja PSA w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia sugeruje pierwotną oporność na terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem. W takiej sytuacji rekomenduje się wdrożenie leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem, (w zależności od tego, która terapia była stosowana uprzednio, należy wybrać kolejną terapię) lub zastosowanie chemioterapii w przypadku chorych, których stan sprawności określony jest jako korzystny. Chociaż obecność pierwotnej lub nabytej oporności na octan abirateronu lub enzalutamid nie świadczy o braku możliwości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie kolejnym lekiem, dlatego istotna jest konieczność monitorowania czynników, które na to wpływają.</p> <p>W przeglądzie podkreślono brak dowodów o wysokiej jakości dotyczących czynników predykcyjnych i leczenia chorych z opornością na terapię octanem abirateronu i enzalutamidem oraz potrzebę dalszych badań w tym obszarze.</p>
<i>Maines 2015</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase. Data przeszukania baz: b/d</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego było przedstawienie danych klinicznych dotyczących leczenia octanem abirateronu i enzalutamidem jako III linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu docetakselu i octanu abirateronu lub enzalutamidu, (w zależności od tego, która terapia była stosowana uprzednio) oraz ocena skuteczności analizowanych sekwencji leczenia w populacji chorych na mCRPC.</p>	<p>Dla sekwencji DOC →ABI →ENZ odnaleziono łącznie 7 badań, dla których mediana przeżycia całkowitego wyniosła od 7,5 miesiąca do 10,6 miesiąca (w jednym badaniu OS nie zostało osiągnięte). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła od 2,8 miesiąca do 4,35 miesiąca. Należy jednak podkreślić, że występowały znaczące różnice w charakterystyce chorych na początku badania, na co wskazują różnice w odsetkach chorych ze złym stanem sprawności lub z obecnością przerzutów do trzewi.</p> <p>Wnioski wyciągnięte z przeglądu systematycznego sugerują, że wartość przeżycia całkowitego jest nieznacznie większa w przypadku stosowania sekwencji ENZ → ABI, niż w przypadku ABI → ENZ. Wskazują również, że stosowanie octanu abirateronu lub</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>enzalutamidu oraz kabazytakselu w dowolnej kolejności, także przekłada się na wzrost OS.</p> <p>ABI, ENZ oraz KAB charakteryzują się różnymi profilami toksyczności i sposobem podania, co należy uwzględnić przy wyborze terapii dla chorych w wieku starszym lub ze złym stanem sprawności (czynniki te są mniej istotne w przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących).</p> <p>We wszystkich analizowanych badaniach wybór terapii następował w oparciu o możliwość wykorzystania danego leku w badaniu klinicznym, status refundacyjny leku czy program indywidualnego stosowania (ang. <i>compassionate use programme</i>), a więc nie następował w oparciu o wybór lekarza lub preferencję chorego.</p> <p>Ze względu na retrospektywny charakter włączonych badań, ograniczoną liczebność kohorty, krótki okres obserwacji w większości z nich, a także heterogeniczność populacji chorych w różnych badaniach i występowanie błędów selekcji oraz metodologii (ang. <i>selection and methodological biases</i>), wyniki niniejszego przeglądu należy interpretować ostrożnie, ponieważ nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.</p>
Roviello 2015	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przeгляд o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline. Data przeszukania baz: 30.12.2014 r.</p>	<p>Celem przeglądu było zaprezentowanie badań, w których CBZ, ABI lub ENZ stosowano jako III linię leczenia w populacji chorych na CRPC.</p>	<p>W przeglądzie oceniono 6 badań, w których stosowano schemat terapii DOC → ABI → ENZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu opublikowanym przez <i>Scharader i wsp.</i>, w którym analizowana populacja wynosiła 35 chorych, mediana PFS wyniosła 4 miesiące, natomiast mediana OS do momentu pierwszego podania ENZ wyniosła 7,1 miesiąca. U 43,8% chorych początkowo wrażliwych na ABI oraz u 15,8% chorych początkowo opornych na ABI odnotowano redukcję odpowiedzi PSA >50% podczas leczenia ENZ.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<ul style="list-style-type: none"> W badaniu opublikowanym przez <i>Bianchini i wsp.</i> analizowano wyniki zgromadzone dla 39 chorych. Redukcję odpowiedzi PSA >50% uzyskano u 12,8% chorych. Redukcję poziomu PSA podczas terapii ENZ zaobserwowano u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię ABI (13,3%) oraz u tych, którzy byli oporni na ABI (22,9%). Mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca, podczas gdy mediana OS nie została osiągnięta. W duńskim badaniu, w którym brało udział 24 chorych, wykazano niewielką redukcję odpowiedzi PSA ($\geq 30\%$ u 46% chorych) u chorych leczonych ENZ jako leczenie III linii. W badaniu z 2014 roku, opublikowanym przez <i>Bradrising i wsp.</i>, w którym analizowana populacja wynosiła 61 chorych, nie zaprezentowano danych dotyczących aktywności i tolerancji ENZ stosowanego jako III linia leczenia. Mediana czasu trwania leczenia ENZ wyniosła 14,9 tygodnia. Redukcję PSA $\geq 50\%$ odnotowano u 21% chorych. Mediana PFS wyniosła 12,0 tygodni, a mediana OS wyniosła 31,6 tygodnia. Wyniki pozostałych badań, w których analizowano leczenie DOC \rightarrow ABI \rightarrow ENZ, były podobne. Spośród wszystkich 6 analizowanych badań mediana OS zawierała się w przedziale od 7,1 mies. do 8,5 mies. (w jednym badaniu nie została osiągnięta), natomiast mediana PFS wahała się między 2,8 mies. a 4 mies.. <p>Pomimo tego, że analizowane badania były badaniami retrospektywnymi, a liczebność populacji była niewielka, istnieją dowody na występowanie oporności krzyżowej (ang. <i>cross-resistance</i>) między ENZ i ABI.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Francini 2014	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczania dla badań klinicznych)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline.</p> <p>Data przeszukania baz: 30.11.2013 r.</p>	<p>Celem przeglądu było zaprezentowanie korzyści i ograniczeń związanych ze stosowaniem ENZ i ABI w populacji chorych na CRPC.</p>	<p>W przeglądzie zidentyfikowano 6 badań, w których analizowanym schematem leczenia było: DOC → ABI → ENZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu opublikowanym przez <i>Schrader i wsp.</i> redukcję PSA $\geq 50\%$ odnotowano u 10 z 35 chorych (28,6%). Mediana PFS osiągnięta po 9-miesięcznym leczeniu ABI wyniosła 4 miesiące, natomiast mediana OS od czasu pierwszego podania ENZ wyniosła 7,1 miesiąca. U 7 z 16 chorych (43,8%), którzy byli początkowo wrażliwi na ABI oraz u 3 z 19 (15,8%) chorych, którzy byli początkowo oporni na ABI, odnotowano redukcję poziomu PSA $> 50\%$. W badaniu opisanym przez <i>Bianchini i wsp.</i> redukcję stężenia PSA odnotowano u 16 z 39 chorych (41,0%) podczas leczenia ENZ. Redukcję stężenia PSA $\geq 50\%$ odnotowano u 5 (12,8%) chorych, natomiast redukcję stężenia PSA $> 90\%$ odnotowano u 1 (2,6%) chorego. Redukcja stężenia PSA podczas leczenia ENZ zaobserwowano u 13,3% chorych, którzy odpowiedzieli na ABI oraz u 9,1% chorych, którzy byli oporni na ABI. Mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca, podczas gdy mediana OS nie została osiągnięta. W duńskim badaniu <i>Thomsen i wsp.</i> z 2013 r. przedstawiono wyniki zgromadzone dla 24 chorych. Wykazano umiarkowaną skuteczność ENZ (redukcja PSA $\geq 30\%$ odnotowano u 11 z 24 chorych). Mediana OS wyniosła 4,8 miesiąca. W badaniu przedstawionym w publikacji <i>Badrising i wsp.</i> redukcję PSA $\geq 50\%$ odnotowano u 13 z 61 (21,3%) chorych. Mediana PFS wyniosła 3 miesiące, natomiast mediana OS 7,9 miesiąca. W badaniu opublikowanym w 2014 r. przez <i>Schmid i wsp.</i>, w którym przedstawiono wyniki dla 35

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>chorych, redukcję PSA $\geq 50\%$ odnotowano u 14,3% chorych. Mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca, natomiast mediana OS wyniosła 7,5% miesiąca.</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu opisanym w publikacji <i>Thomson i wsp.</i> z 2014 r. analizowano dane zebrane z grupy 23 chorych, spośród których u 9 chorych 39,1% odnotowano redukcję PSA $\geq 50\%$. Mediana PFS w tej grupie chorych wyniosła 2,8 miesiąca, natomiast OS 8,5 miesiąca.
<p><i>Mukherji 2014</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączania i wykluczania dla badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline; American Society of Clinical Oncology (ASCO); European Society of Medical Oncology (ESMO). Data przeszukania baz: b/d</p>	<p>Przegląd podsumowuje dostępne dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące sekwencyjnego leczenia CRPC.</p>	<p>W niniejszym przeglądzie zwrócono uwagę na ograniczenia związane z aktualnie dostępnymi badaniami dotyczącymi leczenia chorych na CRPC, które to są badaniami retrospektywnymi, przeprowadzonymi na małej populacji chorych. Wybór metody leczenia opiera się o dostępność leków, obecność chorób współistniejących chorego i preferencji lekarza / chorego. Dopiero w momencie zdobycia większej wiedzy na temat samej specyfiki CRPC oraz mechanizmów oporności na leczenie, możliwe będzie podejmowanie lepszych decyzji dotyczących właściwego leczenia.</p> <p>W przeglądzie przedstawiono wyniki kilku badań. W retrospektywnym badaniu, w którym wzięło udział 39 chorych leczonych ENZ po uprzednim stosowaniu DOC oraz ABI, skuteczność leczenia była niewielka. Redukcję PSA $\geq 50\%$ uzyskano u 5 spośród 39 (12,8%) chorych. W kolejnej publikacji redukcję PSA ≥ 50 odnotowano u 10 spośród 35 (28,6%) chorych leczonych schematem DOC → ABI → ENZ, przy medianie czasu trwania leczenia ENZ wynoszącej 5 miesięcy.</p> <p>Autorzy badania zauważyli, że oporność krzyżowa między ABI i ENZ występowała często, a niewielka podgrupa chorych wykazała znaczące korzyści z leczenia sekwencyjnego.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Biorąc pod uwagę dostępność enzalutamidu, spodziewany jest wzrost danych dotyczących skuteczności ENZ stosowanego po terapii ABI. Należy jednak mieć na uwadze, że dane zebrane w populacji chorych z zaawansowaną chorobą, którzy przebyli tak intensywne leczenie, mogą nie odzwierciedlać w pełni skuteczności leczenia sekwencyjnego.</p>
<p><i>Petrelli 2015</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Cochrane Registry of Controlled Trials; Baza Medline; Web of Science; Baza Scopus; Baza Embase. Data przeszukania baz: 16 sierpnia 2014 r.</p>	<p>Celem przeglądu było podsumowanie danych klinicznych dotyczących stosowania ENZ po uprzednim leczeniu DOC i ABI po uprzednim leczeniu DOC i ABI w leczeniu CRPC.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania oceniające sekwencję DOC → ABI → ENZ, dla której dostępnych było 7 badań dotyczących PFS i 4 badania dotyczące OS, w 2 przypadkach odnotowano TTP i czas do niepowodzenia leczenia. Ogólnie mediana ważona PFS wyniosła 3,1 miesiąca (zakres od 1,4 do 4,9 miesiąca), a mediana ważonego OS wyniosła 8,3 miesiąca (zakres od 2,85 do 10,6 miesiąca).</p> <p>Dane opisujące redukcję poziomu PSA $\geq 50\%$ były dostępne w 8 badaniach. Ogółem sumaryczny RR (zakres od 17% do 40%) wyniósł 22,9% [chorych] (95% CI, 19,3%; 27,1%). P-wartość (ang. <i>p-value</i>) dla heterogeniczności wyniosła 0,36 (model efektów stałych). Uwzględnione w analizie badania wykazały bardzo dużą heterogeniczność, co zostało udowodnione w teście Q-Cochrana ($p=0,36$). Z kolej ta informacja pokazuje bardzo małą wiarygodność przedstawionego wyniku.</p> <p>Dane analizujące odsetek RR skorelowany z uzyskaną odpowiedzią na leczenie octanem abirateronu zidentyfikowano w 4 publikacjach. U osób, u których odnotowano odpowiedź na leczenie octanem abirateronu, i którzy następnie byli leczeni enzalutamidem, wartość RR $>50\%$ wahała się od 26% do 34%. U osób, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie octanem abirateronu, i którzy następnie byli leczeni enzalutamidem, wartość RR wahała się od 13%</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>do 20%. U chorych wrażliwych i niewrażliwych na ABI zbiorcze wartości RR względem ENZ wynosiły odpowiednio 35% (95% CI, 27,2% -43,7%) i 21,5% (95% CI, 14,7% -30,2%).</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały w znacznym stopniu zaniżone ze względu na charakter włączonych publikacji (głównie abstrakty konferencyjne). Zmęczenie było zgłaszane jako częstsze zdarzenie niepożądane (w niektórych przypadkach stopnia 3/4). Mediana czasu trwania leczenia ENZ wahała się od 3,2 do 4,4 miesiąca.</p> <p>We włączonych do przeglądu badaniach nie przedstawiono wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u chorych, ze względu na charakter włączonych publikacji, tzn. abstraktów konferencyjnych, mimo to informacje dotyczące bezpieczeństwa są zgodne z wynikami badań rejestracyjnych dla enzalutamidu.</p> <p>W przypadku choroby o długiej historii naturalnej, która będzie postępować, ale która może charakteryzować się wrażliwością na leczenie hormonalne nawet w późniejszych liniach leczenia, ENZ pozostaje odpowiednim wyborem, szczególnie dla chorych, którzy uzyskali odpowiedź po wcześniejszym leczeniu ABI.</p>

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 32.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 1

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja		
		Nunzio 2018	Summers 2017	Zhang 2017
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	NIE	TAK	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	NIE	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	NIE	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja		
		Nunzio 2018	Summers 2017	Zhang 2017
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	TAK
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 obniżyć 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 33.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		<i>Lebdai 2016</i>	<i>Chi 2015</i>	<i>Maines 2015</i>	<i>Roviello 2015</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK
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>	NIE	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		<i>Lebdai 2016</i>	<i>Chi 2015</i>	<i>Maines 2015</i>	<i>Roviello 2015</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy
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
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 34.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 3

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja		
		<i>Francini 2014</i>	<i>Mukherji 2014</i>	<i>Petrelli 2015</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	NIE	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	NIE	TAK
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>	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja		
		Francini 2014	Mukherji 2014	Petrelli 2015
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	TAK
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK
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 ma metaanalizy	Nie ma metaanalizy	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	NIE	NIE
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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 obniżyć 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

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. Badania dla interwencji

7.7.1.1. Badanie *de Bono 2018*

de Bono 2018
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, kohortowe, wieloośrodkowe, faza IV (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej DOC → ABI → ENZ)</p> <p>Opis utraty chorych z badania[^]: spośród 214 chorych utracono łącznie 184 chorych, w tym: 140 (65,4%) z powodu progresji choroby, 17 (7,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3,3%) z powodu zgonu, 3 (1,4%) z powodu naruszenia protokołu badania i, 9 (4,2%) z innych powodów;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Astellas Pharma, Inc and Medivation, Inc./ Pfizer, Inc.²⁷</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (badanie wieloośrodkowe prowadzone w Europie);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (data odcięcia danych: 8 maja 2016 r.). Gromadzono dane dotyczące chorych leczonych ENZ w okresie od maja 2014 r. do maja 2015 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Do opisowej analizy punktów końcowych czasu do zdarzenia (tj. rPFS, OS i progresji czasu do PSA) zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Dwustronny przedział ufności 95% (CI) dla mediany czasu (ang. <i>median time</i>) oszacowano przy użyciu metody Brookmeyera i Crowleya. Przedstawiono również wartość 25. i 75. percentyla, wraz z dwustronnym 95% CI dla 25. percentyla, jeśli mediana nie została osiągnięta. Obliczono 50% redukcję PSA w stosunku do wartości wyjściowej, wraz z dwustronnym 95% CI, stosując metodę Cloppera-Pearsona opartą na dokładnym rozkładzie dwumianowym. Wielkość próby (200 chorych) została wybrana w porozumieniu z EMA oraz ze względów praktycznych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mCRPC bez cech neuroendokrynnych (obecność przerzutów potwierdzona za pomocą prześwietlenia kości lub obecności choroby tkanek miękkich potwierdzonej za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego podczas badania przesiewowego lub w ciągu ≤30 dni przed leczeniem enzalutamidem); • leczenie DOC (DOC stosowany przed ABI) oraz ABI w wywiadzie (leczenie ABI przez co najmniej 24 tygodnie, po którym nastąpiło zakończenie jego stosowania na 4 tygodnie przed leczeniem ENZ); • stężenie testosteronu w surowicy wynoszące ≤1,7 nmol/l (lub ≤50 ng/dl); • postępująca choroba przerzutowa definiowana jako wzrost stężenia PSA odnotowany na podstawie co najmniej dwóch pomiarów stężenia PSA wykonanych w odstępie ≥1 tygodnia, z lub bez progresji radiologicznej (kości lub tkanki miękkiej); • wartość PSA podczas wizyty przesiewowej wynosząca ≥2 ng/ml; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. <p>Kryteria wykluczenia:</p>

²⁷ Sponsor badania Astellas Pharma, Inc and Medivation, Inc został przejęty przez Pfizer, Inc we wrześniu 2016 r., który jest współtwórcą enzalutamidu

de Bono 2018		
<ul style="list-style-type: none"> leczenie ketokonazolem, kabazytakselem lub enzalutamidem w wywiadzie; wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, w tym stosowanie antyandrogenów i / lub chemioterapii po dyskontynuacji leczenia ABI i przed rozpoczęciem leczenia ENZ w dniu 1.; napad padaczkowy lub poważna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie. 		
Dane demograficzne		
Parametr	DOC → ABI → ENZ	
Liczba chorych	69	
Wiek, mediana (kwartyle) [lata]	72 (67; 77)	
Wiek, n (%) [lata]	<65	9 (13,0)
	65-74	33 (47,8)
	≥75	27 (39,1)
Rasa, n (%)	Biała	57 (82,6)
	Czarna	0 (0,0)
	Inna	0 (0,0)
	Brak danych*	12 (17,4)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	28 (40,6)
	1	41 (59,4)
	2	0 (0,0)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	2-4	1 (1,4)
	5-7	30 (43,5)
	8-10	32 (46,4)
	Brak danych	6 (8,7)
Stężenie PSA, mediana (kwartyle) [µg/l]	71 (28; 192)	
Czas trwania choroby, mediana (kwartyle) [lata]	7,1 (4,4; 12)	
Czas trwania leczenia ABI, mediana (kwartyle) [tygodnie]**	60 (38; 84)	
Czas od zakończenia leczenia ABI do rozpoczęcia leczenia ENZ [dni], n (%)	<28	1 (1,4)
	28-90	58 (84,1)
	91-180	7 (10,1)
	>180	3 (4,3)
Obecność odległych przerzutów w momencie diagnozy początkowej, n (%)	21 (30,4)	
Leczenie LHRH lub obustronna orchiektomia, n (%)	Przed rozpoznaniem przerzutów	39 (56,5)
	Po rozpoznaniu przerzutów	30 (43,5)
Obecność przerzutów, n (%)***	69 (100,0)	
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	38 (55,1)
	Tkanki miękkie	6 (8,7)

de Bono 2018		
	Kości i tanki miękkie	25 (36,2)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)	Tak	45 (65,2)
	Nie	24 (34,8)
Redukcja PSA o $\geq 50\%$ odnotowany podczas leczenia ABI, n (%)	Tak	40 (58,0)
	Nie	22 (31,9)
	Nieznany	7 (10,1)
Odpowiedź na ABI u chorych z chorobą przerzutową, n (%)****	Tak	18 (26,1)
	Nie	31 (44,9)
	Nieznany	20 (29,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ 160 mg p.o. raz dziennie.</p> <p>Dyskontynuację leczenia ENZ można było stwierdzić po spełnieniu następujących kryteriów: wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nietolerowanego przez chorego, wystąpienie progresji choroby lub pogorszenie stanu klinicznego chorego, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, napad padaczkowy, rażące naruszenie protokołu, utratę chorego z okresu obserwacji, wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu.</p> <p>Dane dotyczące stężenia PSA, obecności choroby kości potwierdzonej za pomocą prześwietlenia kości, obecności choroby tkanek miękkich potwierdzonej za pomocą TK lub MRI, zbierano w momencie rozpoczęcia leczenia, w 13. tygodniu leczenia i co 12 tygodni terapii, aż do momentu odcięcia danych lub przerwania leczenia (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej). W trakcie badania zbierano również dane dotyczące bezpieczeństwa. Progresję choroby kości oceniono przy pomocy scyntygrafii kości. Progresję choroby kości zaobserwowaną po 13. tygodniu, należało potwierdzić ponownym badaniem wykonanym po upływie min. 6 tygodni (przed dyskontynuacją leczenia) potwierdzającym pojawienie się nowych zmian. W przypadku, gdy istniały jednoznaczne dowody progresji choroby kości po 13. tygodniu (tj. obserwowano wiele nowych zmian wychwyty kostnego), przeprowadzenie ponownego badania nie było wymagane.</p> <p>W analizowanym badaniu chorych przydzielono do dwóch kohort, w zależności od otrzymania co najmniej jednego cyklu leczenia DOC (tak/nie)^.</p> <p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy kontynuowali terapię kastracyjną (ang. <i>castration therapy</i>) podczas badania: chorzy kontynuowali leczenie LHRH przez cały okres trwania badania lub wykonano u nich zabieg obustronnej orchidektomii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); • czas do progresji PSA; • częstość występowania progresji PSA; • odpowiedź na leczenie wg PSA; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

*dane dotyczące rasy nie zostały zebrane z powodów regulacyjnych/prawnych

**chorzy, którzy byli leczeni ABI i PRE przez <24 tyg. i/lub <4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia ENZ, zostali włączeni do badania przed zmianą protokołu do tego kryterium włączenia

***jeden chory nie miał przerzutów (ocena na podstawie badania wykonanego podczas badań przesiewowych); w chwili rozpoznania chory zgłosił się z chorobą węzłów chłonnych, choroba została potwierdzona wynikiem biopsji, stała się niemierzalna przed przystąpieniem chorego do badania, gdy był jeszcze w trakcie leczenia ABI i PRE

****odpowiedź na leczenie ABI z PRE była wskazywana przez ośrodek badawczy, zależnie czy największy $\geq 50\%$ redukcja PSA u chorego obserwowano podczas leczenia i czy u chorych wystąpiła odpowiedź na to leczenie

^gromadzono dane dotyczące wyłącznie głównych powodów dyskontynuacji leczenia

^^chorzy, którzy nie stosowali DOC, zostali przydzieleni do kohorty chorych wcześniej nieleczonych (ang. *chemotherapy-naïve*)

7.7.1.2. Badanie *Badrising 2016a*

<i>Badrising 2016a</i>		
METODYKA		
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe		
Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji o kolejności włączania chorych do badania);		
Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 2 (2,0%) z 102 chorych w okresie obserwacji;		
Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;		
Sponsor: b/d;		
Liczba ośrodków: 14 holenderskich szpitali;		
Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 15,0 tyg. (95% CI: 11,7; 15,7); mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 14,3 tyg. (95% CI: 9,7; 20,6), dane dot. PFS i OS były gromadzone do maja 2014 r.;		
Analiza statystyczna: Istotność statystyczna wynosiła $p < 0,05$ (dwustronna p-wartość). Okres obserwacji, OS, PFS i DER (ang. <i>duration of ENZ response</i> , czas trwania odpowiedzi na ENZ) zostały oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera. Jednoczynnikowe porównania cech dotyczących chorego i charakterystyki leczenia, pomiędzy chorymi wykazującymi i niewykazującymi odpowiedzi na leczenie ENZ, przeprowadzono za pomocą testu t lub testu Wilcoxon-Manna-Witneya dla zmiennych ciągłych oraz testu Fishera dla zmiennych nominalnych. Wpływ okresu pomiędzy zakończeniem leczenia ABI a rozpoczęciem leczenia ENZ na uzyskaną odpowiedź na leczenie oceniono przy użyciu metod graficznych oraz za pomocą regresji logistycznej;		
Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami; • progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	ENZ	
Liczba chorych	102	
Wiek, mediana (IQR)	72 (64; 77)	
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	61 (59,8)
	2	31 (30,4)
	3	4 (3,9)
	Niedostępne	6 (5,9)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤ 6	15 (14,7)*
	7	24 (23,5)*
	≥ 8	49 (48,0)*
	Nie dostępne	11 (10,8)*

Badrising 2016a		
Liczba miejsc przerzutowych, n (%)	0	0 (0,0)
	1	1 (1,0)
	≥ 2	99 (97,1)
	Nieznane	2 (2,0)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	80 (78,4)
	Wyłącznie kości	22 (21,6)
	Węzły chłonne	62 (60,8)
	Wyłącznie węzły chłonne	4 (3,9)
	Wyłącznie kości i węzły chłonne	56 (54,9)
	Trzewia	20 (19,6)
Czas podwojenia PSA, n (%)	<3 miesięcy	15 (22,7) / N=66
	≥3 miesięcy	51 (77,3) / N=66
Progresja choroby, n (%)	Wzrost stężenia PSA	97 (95,1)
	Progresja stwierdzona na podstawie prześwietlenia kości	60 (58,8)
	Kliniczna progresja	90 (88,2)
	Zmiany mierzalne	32 (31,4)
Liczba cykli leczenia DOC, mediana (IQR)		9 (6; 10)
Leczenie KAB w wywiadzie	Ilość chorych, n (%)	36 (35,3)
	Liczba cykli, mediana (IQR)	6 (4; 8)
Liczba cykli leczenia ABI, mediana (IQR) [tygodnie]		26 (14,3; 38,1)
Powód przerywania leczenia ABI, n (%)	Nietolerancja ABI	6 (5,9)
	Nawrót choroby	57 (55,9)
	Brak odpowiedzi na leczenie	38 (37,3)
	Nieznana	1 (1,0)
Wartości laboratoryjne na początku leczenia ENZ, mediana (IQR)	Stężenie PSA [µg/L]	335 (95; 723)
	Stężenie HGB [mmol/L]	7,1 (5,7; 7,9)
	Stężenie leukocytów [x 10 ⁹ /L]	7,5 (6,3; 9,3)
	Stężenie granulocytów obojętnochłonnych, neutrofilii [x 10 ⁹ /L]	5,2 (4,1; 7,5)
	Stężenie trombocytów [x 10 ⁹ /L]	272 (218; 340)

Badrising 2016a		
	Stężenie ALP [U/L]	170 (94; 285)
	Stężenie ALB [U/L]	39 (35; 42)
	Stężenie bilirubiny [μmol/L]	7 (5; 8)
	Stężenie LDH [U/L]	244 (192; 390)
	Stężenie eGFR [ml/min/1,73m ² /L]	62 (60; 90)
Leczenie MIT w wywiadzie, n (%)		3 (2,9)
Leczenie przeciwhormonalne podczas stosowania ENZ, n (%)	Antagonista/agonista LHRH	98 (96,1)
	Orchidektomia	4 (3,9)
	DEK/PRE w monoterapii	12 (11,8)
Leczenie przeciwhormonalne w wywiadzie (inne niż ABI), n (%)	Ketokonazol	0 (0,0)
	Diethylstilbestrol	0 (0,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ 160 mg/dzień.</p> <p>Podczas leczenia ENZ chorych poddawano ocenie co 4-6 tygodni. Ocenę radiologiczną przeprowadzano w zależności od opinii lekarza. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie chorych, u których wystąpiła odpowiedź PSA. Dane dotyczące chorych bez progresji PSA zostały ocenzone podczas ostatniego okresu obserwacji.</p> <p>Okres czasu między leczeniem ABI i ENZ (IAE), okres czasu między DOC i ENZ (IDE) oraz okres czasu między ostatnią otrzymaną terapią a ENZ (ILTE) zdefiniowano odpowiednio jako: czas od przyjęcia ostatniej dawki ABI, czas od przyjęcia ostatniej dawki DOC i czas od końca ostatniej terapii ogólnosystemowej oraz początek terapii ENZ. Czas trwania leczenia ENZ zdefiniowano jako okres od rozpoczęcia leczenia ENZ do ostatniego dnia leczenia. Chorych określono jako wrażliwych na DOC lub ABI jeśli stężenie PSA zmalało o co najmniej 50%. Chorzy, którzy nie osiągnęli 50% redukcji stężenia PSA, zostali uznani za niewrażliwych na DOC lub ABI.</p> <p>Leczenie wspomagające: obejmowało leczenie przeciwhormonalne z zastosowaniem antagonistów / agonistów LHRH, orchidektomii oraz DEK/PRE w monoterapii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); • odpowiedź na leczenie wg PSA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

*w badaniu wskazano, że odsetek chorych z wynikiem w skali Gleasona wynoszącym ≤ 6, 7, ≥ 8 lub chorych, dla których dane były niedostępne wyniósł odpowiednio: 17%, 27%, 56% i 18%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.1.3. Badanie Davies 2016

Davies 2016
METODYKA

Davies 2016

Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne

Skala NICE: 7/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku);

Opis utraty chorych z badania: spośród 34 chorych utracono łącznie 20 (58,8%) chorych, u których nastąpił zgon;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

Sponsor: Astellas and Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: 1 ośrodek (w publikacji nie podano lokalizacji ani nazwy ośrodka);

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca (zakres 7,2; 33,1), b/d odnośnie czasu trwania leczenia ENZ;

Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej wynosił $p \leq 0,05$. Wartość median PFS i OS oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera przy użyciu SPSS Statistics. Porównania wartości PFS i OS przeprowadzono przy użyciu testu *log-rank*. W przypadku braku ujednoczonej definicji długiego lub krótkiego czasu trwania odpowiedzi, chorych przydzielono do grup w zależności od tego, czy odpowiedź na ABI wyniosła ≤ 6 miesięcy czy >6 miesięcy, a także w zależności od uzyskanej po leczeniu ABI odpowiedzi PSA: $<50\%$ lub $\geq 50\%$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- potwierdzony histologicznie rak prostaty z przerzutami lub rak prostaty o przebiegu złośliwym w przypadku chorych, których stężenie PSA wyniosło >50 ng/ml;
- leczenie sekwencyjne w wywiadzie: deprywacja androgenowa, rozpoczęcie leczenia bikalutamidem (i wycofanie w przypadku wcześniejszej odpowiedzi), DOC + PRE, ABI \rightarrow ENZ;
- kastracja chirurgiczna lub chemiczna agonistami LHRH w celu uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu ($<0,7$ nmol/l).

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr	ENZ	
Liczba chorych	34	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	69 (50; 78)	
Stężenie PSA, mediana (zakres)	52 (9,5; 3500)	
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6	2 (5,9)
	7	7 (20,6)
	8	4 (11,8)
	9	13 (38,2)
	10	1 (2,9)
	Brak danych	7 (20,6)
Liczba cykli DOC, mediana (zakres) [n]	6 (1; 12)	
Czas trwania leczenia ABI, mediana (zakres) [miesiące]	5,9 (1,0; 18,4)	

INTERWENCJA

Interwencja badana: ENZ (brak danych dotyczących dawkowania).

W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.

Leczenie wspomagające: b/d.

<i>Davies 2016</i>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8).

7.7.1.4. Badanie Azad 2015

<i>Azad 2015</i>		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej ABI → DOC → ENZ)</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 ośrodków w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie;</p> <p>Okres obserwacji: b/d – w publikacji podano jedynie informację, że, okres obserwacji był stosunkowo krótki oraz że mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła 4,1 miesiąca;</p> <p>Analiza statystyczna: testu chi-kwadrat użyto do obliczenia odpowiedzi PSA, a testu <i>log-rank</i> użyto do obliczenia czasu do wystąpienia progresji PSA oraz do obliczenia wartości OS (w celu porównania wartości punktów końcowych w obrębie dwóch analizowanych kohort);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami; • terapia octanem abirateronu w wywiadzie; • terapia docetakselem lub brak chemioterapii w wywiadzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	ABI → DOC → ENZ	
Liczba chorych	68	
Wiek, średnia (IQR) [lata]	70 (64; 74)	
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6-7	21 (30,9)
	8-10	39 (57,4)
	Nieznane	8 (11,8)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	64 (94,1)
	Węzły chłonne	24 (35,3)
	Trzewia	13 (19,1)

Azad 2015		
Leczenie DOC w wywiadzie	Liczba cykli, mediana (zakres)	8 (1; 12)
	Chorzy, u których odnotowano redukcję PSA, n (%)	10 (14,7)
	Chorzy, u których odnotowano odpowiedź PSA <50%, n (%)	21 (30,9)
	Chorzy, u których odnotowano odpowiedź PSA >50%, n (%)	37 (54,4)
Leczenie ABI w wywiadzie	Czas trwania leczenia, mediana (95% CI) [miesiąc]	7,36 (6,00; 8,72)
	Chorzy, u których odnotowano redukcję PSA, n (%)	20 (29,4)
	Chorzy, u których odnotowano odpowiedź PSA <50%, n (%)	15 (22,1)
	Chorzy, u których odnotowano odpowiedź PSA >50%, n (%)	33 (48,5)
Inne terapie w wywiadzie ²⁸ , n (%)		18 (26,5)
Stężenie LDH, mediana (IQR) [U/l]		246 (186; 308)
Wysokość stężenia LDH, n (%)	Stężenie podwyższone (>250 [U/l])	30 (44,1)
	Stężenie w normie	35 (51,5)
	Nieznane	3 (4,4)
Stężenie ALP, mediana (IQR) [U/l]		178 (110; 329)
Wysokość stężenia ALP, n (%)	Stężenie podwyższone (>160 [U/l])	37 (54,4)
	Stężenie w normie	29 (42,6)
	Nieznane	2 (2,9)
Stężenie ALB, mediana (IQR) [g/l]		37 (34; 40)
Wysokość stężenia ALB, n (%)	Stężenie obniżone (<40 [g/l])	49 (72,1)
	Stężenie w normie	16 (23,5)
	Nieznane	3 (4,4)
Stężenie HGB, mediana (IQR) [g/l]		121 (114; 129)
Wysokość stężenia HGB, n (%)	Stężenie obniżone (<100 [U/l])	10 (14,7)
	Stężenie w normie	58 (85,3)

²⁸ Leki ogólnoustrojowe z wyłączeniem terapii deprivacji androgenów (antagonista / agonista LHRH, antyandrogeny)

Azad 2015	
Nieznane	0 (0,0)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: ABI → DOC → ENZ (brak informacji o dawkowaniu)</p> <p>W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie wg PSA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 	

7.7.1.5. Badanie *Brasso 2015*

Brasso 2015	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, międzynarodowe, wielośrodkowe</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia; brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych z badania w trakcie obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane;</p> <p>Liczba ośrodków: 4 (2 ośrodki w Niemczech, 1 w Wielkiej Brytanii oraz 1 w Danii);</p> <p>Okres obserwacji: b/d – w publikacji podano jedynie informacje, że mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,2 miesiąca;</p> <p>Analiza statystyczna: Istotność statystyczna wynosiła $p < 0,05$ (dwustronna p-wartość). Analizę przeżycia przeprowadzono przy użyciu metody Kapłana-Meiera i przedstawiono z 95% przedziałem ufności (CI), natomiast analizę <i>log-rank</i> wykorzystano do porównania przeżycia w podgrupach. Modelu proporcjonalnego hazardu Coxa użyto do określenia wpływu zmiennych klinicznych odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia ENZ oraz wpływu uzyskanych odpowiedzi PSA dla terapii ENZ (odpowiedzi bezwzględnych i procentowych), na wskaźniki dotyczące przeżycia;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami; • progresja choroby po leczeniu DOC i ABI. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	ENZ
Liczba chorych	137
Wiek, średnia (zakres) [lata]	71 (57; 85)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0 12 (12,5) / N=96

Brasso 2015		
	1	56 (58,3) / N=96
	2	28 (29,2) / N=96
Odpowiedź PSA uzyskana przed leczeniem ENZ, mediana (zakres) [ng/ml]		348 (4,7; 7342) / N=135
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6	11 (10,4) / N=106
	7	30 (28,3) / N=106
	8	18 (17,0) / N=106
	9	43 (40,6) / N=106
	10	4 (3,8) / N=106
Czas od pierwotnego leczenia hormonalnego, mediana (zakres) [lata]		1,8 (0,2; 9,8) / N=58
Liczba otrzymanych cykli DOC, mediana (zakres)		8 (1; 39) / N=99
Długość trwania leczenia ABI, mediana (zakres) [miesiąc]		7 (1,58; 53,83) / N=135
Najlepsza odpowiedź PSA na leczenie ABI, n (%)	Progresja PSA	26 (28,0) / N=93
	Stabilny poziom PSA lub redukcja poziomu PSA	67 (72,0) / N=93
	Odpowiedź PSA >30%	35 (64,8) / N=54
	Odpowiedź PSA >50%	23 (42,6) / N=54
Stężenie HGB, mediana (zakres) [mmol/l]		6,8 (5,2; 11,7) / N=63
Stężenie ALB, mediana (zakres) [g/l]		36 (24; 48) / N=57
Stężenie LDH, mediana (zakres) [UI/l]		246 (86; 897) / N=47
Stężenie ALP, mediana (zakres) [UI/l]		138 (29; 2066) / N=63
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ 160 mg/dzień (chorzy włączeni do badania otrzymali DOC (mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 8), następnie otrzymywali ABI + PRE (mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7 miesięcy).</p> <p>Okres obserwacji składał się z regularnych wizyty kontrolnych, obejmujących przeprowadzenie ocen parametrów biochemicznych i klinicznych. Ocena progresji na podstawie badania radiologicznego lub prześwietlenia kości nie była obowiązkowa. Zgromadzono następujące dane przed rozpoczęciem leczenia (w przypadku ich dostępności): wynik w skali Gleasona w momencie rozpoznania; czas od pierwotnego leczenia hormonalnego; liczba otrzymanych cykli DOC; czas i odpowiedź PSA na ABI; ocena stanu sprawności wg ECOG; stężenie PSA; wysokość stężenia hemoglobiny i albuminy; stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i fosfatazy alkalicznej (ALP).</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy kontynuowali terapię kastracyjną (ang. <i>castration-based therapy</i>).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • częstość występowania progresji PSA; • odpowiedź na leczenie wg PSA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

7.7.1.6. Badanie Caffo 2015

Caffo 2015	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej DOC → ABI → ENZ)</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych, z mCRPC. Chorych przydzielono do 3 grup otrzymujących CAB, ABI lub ENZ w ramach leczenia III linii, każdą z grup podzielono na dwie podgrupy zależnie od II linii terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI → ENZ; • DOC → KAB → ENZ; • DOC → ABI → KAB; • DOC → ENZ → KAB; • DOC → KAB → ABI; • DOC → ENZ → ABI. <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania^{^^}: spośród 260 chorych utracono łącznie 211 (81,2%) chorych, w tym 127 (60,2%) z powodu progresji klinicznej, 126 (59,7%) z powodu progresji radiologicznej i/lub 123 (58,3%)[^] z powodu progresji biochemicznej;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane;</p> <p>Liczba ośrodków: 31 szpitali we Włoszech;</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 6 miesięcy (IQR 4; 11 miesiąca), b/d dotyczących czasu trwania leczenia ENZ. Dane gromadzono w okresie od stycznia 2012 r. do grudnia 2013 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Analiza regresji Coxa została wykorzystana do oceny niezależnej wartości prognostycznej szeregu zmiennych towarzyszących przed leczeniem (pod kątem OS). Wybór odpowiedniego punktu odcięcia dla zmiennych ciągłych zdeterminowany został przez dwa podejścia. W pierwszym analizowano wykresy residuów martyngałowych w odniesieniu do pojedynczej zmiennej za pomocą PROC w SAS oraz użyto metody wygładzania (ang. <i>Direct Smooth</i>). W drugim zastosowano metodę Contala i O'Quigleya opartą na statystyce testu <i>log-rank</i>, na podstawie której oszacowano p-wartość, która z kolei została skorygowana w celu przetestowania wielu potencjalnych punktów odcięcia. Punkty odcięcia określono za pomocą makro z SAS. Analizy statystyczne wykonano za pomocą oprogramowania IBM SPSS Statistics wersja 21.0 i SAS wersja 9.1;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mCRPC; • DOC stosowany w ramach terapii I linii w wywiadzie oraz leczenie sekwencyjne co najmniej dwoma NA (takimi jak: CAB/ABI/ENZ) w ramach kolejnej terapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	ENZ
Liczba chorych	70*
Wiek, mediana (IQR) [lata]	71 (66; 79)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	
	0-1
	2
	44 (62,9)
	26 (37,1)

Caffo 2015		
Wynik w skali Gleasona, n (%)**	≤7	17 (24,3)***
	>8	49 (70,0)**
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	62 (88,6)
	Węzły chłonne	37 (52,9)
	Trzewia	16 (22,9)
Stężenie HGB, mediana (IQR) [g/dl]		11,2 (10,2; 12,0)
Stężenie ALP, mediana (IQR) [IU/dl]		163,5 (96; 440)
Stężenie LDH, mediana (IQR) [IU/dl]		320,5 (203; 412)
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		161,9 (31; 513)
Liczba terapii hormonalnych przed DOC, mediana (IQR)		2 (1; 3)
Liczba wcześniejszych terapii DOC, mediana (IQR)		1 (1; 1)
Czas między diagnozą, a pierwszym cyklem DOC, mediana (IQR) [miesiące]		49 (28; 80,5)
Czas między pierwszym leczeniem hormonalnym, a pierwszym cyklem DOC, mediana (IQR) [miesiące]		43 (20; 68,5)
Czas między pierwszym cyklem DOC, a NA jako leczenie II linii, mediana (IQR) [miesiące]		10,5 (8; 25)
Obecność bólu, n (%)		31 (44,3)
Odpowiedź biochemiczna na leczenie II linii, n (%)		27 (38,6)
Obiektywna odpowiedź na leczenie II linii, n (%)		12 (17,1)
Wartość PFS odnotowana po leczeniu II linii, mediana (IQR) [miesiące]		8 (5; 12)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ stosowany w III linii leczenia w dawce 160 mg p.o. raz dziennie. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami PCWG2, śmierci lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>W trakcie leczenia stężenie PSA oceniano co miesiąc, a ocenę radiologiczną przeprowadzano co 3-4 miesiące lub w momencie wystąpienia progresji PSA.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → KAB → ENZ (N=21); • DOC → ABI → KAB (N=94); • DOC → ENZ → KAB (N=16); • DOC → KAB → ABI (N=68); • DOC → ENZ → ABI (N=12). <p>Chorzy przydzieleni do innych kohort niż DOC → ABI → ENZ przyjmowali następujące leki w odpowiednich dawkach: ABI 1000 mg p.o. raz dziennie lub KAB 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie plus PRE 10 mg dziennie.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

Caffo 2015

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8).

*dane demograficzne przedstawiono łącznie dla 70 chorych otrzymujących ENZ w trzeciej linii terapii, niezależnie od wcześniejszej linii terapii; chorzy otrzymujący ENZ w trzeciej linii terapii zostali rozdzieleni na dwie grupy: DOC → ABI → ENZ (N=49; analizowana populacja) oraz DOC → CAB → ENZ (N=21), jednak w publikacji nie przedstawiono danych demograficznych dla powyższych podgrup

**w suplemencie podano wartość 74% dla punktacji wynoszącej >8; brak danych dla chorych z punktacją wynoszącą 8, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano 26%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano 58,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^utrata chorych z badania przedstawiona dla leczenia III linii

7.7.1.7. Badanie Zhang 2015

Zhang 2015

METODYKA

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej DOC → ABI → ENZ)

Przydział chorych do grup: do badania włączano chorych z mCRPC, stosując stratyfikację ze względu na przyjmowane leczenie. Chorych przydzielono do trzech grup: grupy A (N=9, sekwencja ABI→ENZ), grupy B (N=13, sekwencja ABI→DOC) oraz grupy C (N=19, sekwencja DOC→ABI→ENZ);

Opis utraty chorych z badania: ogółem spośród 159 chorych leczonych ABI utracono łącznie 116 (73,0%) chorych, niekwalifikujących się do leczenia ENZ, w tym 67 (42,1%) z powodu kontynuacji leczenia ABI, 21 (13,2%) z powodu niepełnych danych z okresu obserwacji, 13 (8,2%) z powodu leczenia KAB po ABI, 11 (6,9%) z powodu utraty danych, 4 (2,5%) z powodu stosowania wcześniej ENZ;

Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):

Dobór próby:***;

Porównywalność:**;

Punkty końcowe:**;

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: Janssen Pharmaceuticals Medivation/Astellas i Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: 1 ośrodek (Duke Cancer Institute w USA);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 7,7 miesiąca w grupie C, natomiast mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 3 miesiące (zakres 1,1; 9,5). Dane gromadzono do 12 sierpnia 2013 r.;

Analiza statystyczna: Do oszacowania mediany oraz 3-miesięcznego, 6-miesięcznego, 1-rocznego i 2-letniego OS oraz PFS zastosowano estymator Kaplana-Meiera. Analizę wieloczynnikową Coxa przeprowadzono w celu oszacowania wartości PFS;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- chorzy na mCRPC, u których odnotowano wystąpienie progresji choroby podczas leczenia ABI przed lub po chemioterapii opartej na taksanach.

Kryteria wykluczenia:

- terapia ENZ przed ABI;
- brak danych obejmujących cały okres obserwacji;
- brak danych dotyczących kolejnych terapii;
- terapia KAB po ABI;

Zhang 2015		
<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia ABI bez zmiany terapii. 		
Dane demograficzne		
Parametr		DOC → ABI → ENZ
Liczba chorych		19
Wiek, mediana (zakres) [lata]		70 (54; 91)
Rasa, n (%)	Biała	17 (89,5)
	Czarna	2 (10,5)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	8 (42,1 ^{***})
	8-10	9 (47,4)
	Nieznana	2 (10,5)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)		17 (89,5)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości i/bez węzłów chłonnych	10 (52,6)
	Trzewia	9 (47,4)
Stan sprawności wg Karnofsky'ego wynoszący >80, n (%)		5 (26,3)
Ocena poziomu bólu, n (%)	Obecność jakiegokolwiek bólu	8 (42,1)
	Dane utracono	1 (5,3)
Leczenie opioidami w wywiadzie, n (%)		13 (68,4)
Wyniki badań laboratoryjnych, mediana (zakres)	Stężenie LDH*	198 (174; 508)
	Stężenie ALP*	122 (34; 564)
	Stężenie Albumin*	3,6 (2,5; 4,3)
	Stężenie testosteronu*	16 (10; 30)
Wartości parametrów laboratoryjnych na początku badania, mediana (zakres)	Stężenie CTC*	14 (2; 186)
	Stężenie PSA**	193 (19; 7196)
	Stężenie HGB	11 (7; 13)
Czas trwania leczenia ABI, mediana (zakres) [miesiące]		7,5 (1,8; 19)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ po wcześniejszym leczeniu DOC i ABI (brak danych na temat dawkowania). W związku z tym, że badanie dotyczy rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z ChPL Xtandi™.</p> <p>Interwencja kontrolna (1): ENZ po wcześniejszym leczeniu ABI (brak danych na temat dawkowania).</p> <p>Interwencja kontrolna (2): DOC po wcześniejszym leczeniu ABI (brak danych na temat dawkowania).</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); czas do progresji PSA; odpowiedź na leczenie wg PSA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

*obliczenia oparte o dane dla mniejszej liczby chorych z powodu brakujących danych

**stężenie PSA oznaczone podczas leczenia ENZ

***w badaniu wskazano 47%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.1.8. Badanie *Badrising* 2014

<i>Badrising</i> 2014	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe²⁹</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak danych o utracie chorych z badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 9 szpitali w Holandii;</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 16,3 tyg. (IQR 13,7; 21,1), natomiast czas trwania leczenia ENZ wynosił 14,9 tyg. (IQR 11,1; 20,0). Dane dotyczące chorych leczonych ENZ gromadzono w okresie od czerwca 2012 r. do marca 2013 r., natomiast gromadzenie danych dotyczących wskaźników przeżycia i wystąpienia progresji CRPC zakończyło się w kwietniu 2013 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Zgodnie z kryteriami PCWG2 stworzono wykresy wodospadowe z maksymalną redukcją stężenia PSA (względem wartości wyjściowej) i stężeniem PSA po 12 tygodniach leczenia. Przeżycie i progresję choroby oceniano za pomocą estymatorów Kaplana-Meiera. Najlepsze odpowiedzi PSA na ENZ porównano między subpopulacjami chorych według wrażliwości na DOC i ABI za pomocą dwupróbkowego testu t. Moc predykcyjną najlepszych odpowiedzi DOC i ABI oraz ich interakcję dla maksymalnej redukcji PSA w leczeniu ENZ oceniono za pomocą regresji liniowej z wykorzystaniem funkcji <i>log link</i>. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania statystycznego Statistical Analysis System (SAS) i R;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja lub brak tolerancji na leczenie ABI; • leczenie DOC oraz ABI w wywiadzie; • skuteczna kastracja chirurgiczna lub medyczna (ang. <i>surgical or medical castration</i>); • postępująca choroba; • stan sprawności wg skali ECOG wynoszący 0-2; • brak zadowalającego alternatywnego leczenia w opinii lekarza. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ENZ w wywiadzie; • udział w badaniu klinicznym z ENZ; • ciężka współistniejąca choroba; • niezachowana czynność szpiku kostnego, wątroby, naczyń, serca i nerek; • chemioterapia, terapia biologiczna lub radioterapia w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; • leczenie radionukleotydami 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w wywiadzie. 	
Dane demograficzne	
Parametr	ENZ
Liczba chorych	61
Wiek, mediana (IQR) [lata]	69 (64; 74)

²⁹ Badanie w ramach Rozszerzonego Programu Dostępu (EAP, ang. *Expanded Access Programme*), dla chorych z postępującą chorobą, którzy nie mieli zadowalających alternatywnych metod leczenia. Enzalutamid udostępniany był przez Astellas Pharma Europe Ltd. do czasu rejestracji ENZ w Holandii

Badrising 2014		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	35 (57,4)
	2	22 (36,1)
	3	4 (6,6)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤6	10 (16,4)*
	7	14 (23,0)
	≥8	26 (42,6)
	Niedostępne	11 (18,0)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	48 (78,7)
	Węzły chłonne	33 (54,1)
	Przerzuty do trzewi	13 (21,3)
Liczba przerzutów, n (%)	0	0 (0,0)
	1	1 (1,6)
	≥2	57 (93,4)
	Nieznana	3 (4,9)
Wyniki badań laboratoryjnych, mediana (IQR)	PSA [µg/l]	267 (79; 687)
	Hemoglobina [g/dl]	11,0 (9,9; 12,5)
	ALP [U/l]	191 (100; 288)
	LDH [U/l]	241 (191; 385)
	AIAT [U/l]	18 (14; 26)
	Kreatynina [µmol/l]	74 (64; 87)
	Testosteron [nmol/l]	<0,5 (<0,2 do <0,7)
Progresja choroby, n (%)	Wzrost PSA	58 (95,1)
	Progresja stwierdzona na podstawie prześwietlenia kości	35 (57,4)
	Progresja kliniczna	53 (86,9)
	Zmiany mierzalne	18 (29,5)
Liczba cykli DOC ogółem, mediana (IQR)		8 (6; 10)
Liczba cykli DOC w wywiadzie, n (%)	1	55 (90,2)
	2	5 (8,2)
	3	1 (1,6)
Chemioterapia w wywiadzie (inna niż DOC), n (%)	MIT	2 (3,3)
	KAB	18 (29,5)
	ABI	b/d
Czas trwania wcześniejszego leczenia (innego niż DOC), mediana (IQR) [tygodnie]		26 (13; 37)
Nietolerancja		4 (6,6)

Badrising 2014		
Powód przerwania leczenia terapii stosowanych uprzednio, n (%)	Progresja odnotowana po wystąpieniu początkowej odpowiedzi	33 (54,1)
	Brak odpowiedzi	23 (37,7)
	Nieznany	1 (1,6)
Leczenie antyhormonalne podczas stosowania enzalutamidu, n (%)	Antagonista/agonista LHRH	59 (96,7)
	Orchidektomia	2 (3,3)
	Monoterapia DEK/PRE	11 (18,0)
Wcześniejsze leczenie antyhormonalne (inne niż octan abirateronu), n (%)	Ketokonazol	0 (0,0)
	Dietylostylbestrol	0 (0,0)
	Równoczesne stosowanie leków o znanej interakcji z ENZ	13 (21,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ 160 mg p.o. raz dziennie. Wszyscy chorzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Leczenie kontynuowano do pogorszenia stanu klinicznego chorego, progresji choroby i / lub wystąpienia niedopuszczalnych działań niepożądanych (zgodnie z opinią lekarza) lub do śmierci chorego.</p> <p>Parametry biochemiczne, cechy kliniczne oraz profil toksyczności u chorego oceniono na początku leczenia ENZ, a następnie co miesiąc, zgodnie z protokołem (oceniało m.in. stan sprawności wg ECOG i toksyczność związaną z przyjmowanym leczeniem, ocenioną za pomocą CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>) wersja 4.0. Badania obrazowe przeprowadzano w zależności od oceny lekarza.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d – w badaniu podano jedynie informację, że wszyscy chorzy byli leczeni antagonistami i agonistami LHRH lub przebyli orchidektomię podczas terapii ENZ, natomiast część chorych stosowała monoterapię DEK/PRE podczas leczenia.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA; • odpowiedź na leczenie wg PSA. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8); • wyniki dla 12 tyg. po rozpoczęciu leczenia; • nie ekstrahowano wyników dla bezpieczeństwa. Pomimo, że autorzy podali informację o tym, że przedstawione zostaną liczby chorych ze zdarzeniami to jednak dane jednoznacznie świadczą o przedstawieniu liczby zdarzeń, przy czym odsetki zostały obliczone jako % zdarzeń z ogólnej liczby zdarzeń. 		

*w badaniu wskazano 17%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.1.9. Badanie Schmid 2014

Schmid 2014
METODYKA
<p>Badanie jednoramiennie, obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak danych o utracie chorych z badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: badanie i publikacja nie były finansowane ani sponsorowane;</p>

Schmid 2014

Liczba ośrodków: 2 ośrodki w Niemczech (Technische Universität München i Medizinische Hochschule Hannover);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 5,0 miesięcy (zakres 0,1; 9,5); mediana czasu trwania leczenia ENZ wyniosła 2,8 miesiąca (zakres 0,1; 9,5). Dane dotyczące chorych leczonych ENZ gromadzono w okresie od sierpnia 2012 r. do lutego 2013 r.;

Analiza statystyczna: Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu IBM SPSS 21 (z datą odcięcia: 11 lipca 2013 r.). Dane liczbowe zostały opisane jako mediana, średnia, odchylenie standardowe i kwartyle. Estymator Kaplana-Meiera zastosowano do określenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC) z progresją choroby potwierdzoną za pomocą metod obrazowania lub kryteriów PCWG2;
- chemioterapia oparta na taksanach i octanie abirateronu w wywiadzie;
- wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz prześwietlenia kości (wykonane <4 tygodnie przed rozpoczęciem badania).

Kryteria wykluczenia:

- leczenie enzalutamidem w wywiadzie;
- stan sprawności wg ECOG wynoszący ≥ 3 ;
- niewystarczająca czynność szpiku kostnego, wątroby lub nerek;
- obecność przerzutów do mózgu.

Dane demograficzne

Parametr	ENZ	
Liczba chorych	35	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	72 (60; 83)	
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	27 (77,1)
	2	8 (22,9)
Leczenie miejscowe w wywiadzie, n (%)	Radykalna prostatektomia i/lub radioterapia	24 (68,6)
	Brak	11 (31,4)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6	1 (2,9)
	7	7 (20,0)
	8	1 (2,9)
	9	13 (37,1)
	10	0 (0,0)
	Nieznana	13 (37,1)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	35 (100,0)
	Węzły chłonne	25 (71,4)
	Płuca / wątroba	6 (17,1)
Stosowanie ADT, n (%)	LHRH z/bez ARB 1. generacji	31 (88,6)
	Orchiektomia	4 (11,4)
Chemioterapia w wywiadzie, n (%)	DOC	34 (97,1)
	KAB	11 (31,4)

Schmid 2014		
Czas trwania chemioterapii, mediana [cykle]	DOC	8,5
	KAB	5
Czas trwania leczenia ABI, mediana [miesiące]		6,0
Czas trwania leczenia ENZ, mediana [miesiące]		2,8
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ENZ w dawce 160 mg p.o. raz dziennie w postaci czterech kapsułek w dawce 40 mg. Ocenę radiograficzną obejmującą tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonywano co 12 tygodni. Wizyty kontrolne przeprowadzano w 0, 4, 12 tygodniu, a następnie co 12 tygodni. Wizyty te obejmowały: badanie podmiotowe chorego, badania laboratoryjne (m.in. określenie stężenia PSA, wykonanie testów czynnościowych nerek, wątroby i szpiku kostnego) oraz prospektywną ocenę AE.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); • odpowiedź na leczenie wg PSA; • częstość występowania progresji PSA; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

7.7.1.10. Badanie Thomsen 2014

Thomsen 2014	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe³⁰.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak utraty chorych z badania;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 ośrodki w Danii;</p> <p>Okres obserwacji: b/d, w badaniu podano jedynie informację, że okres obserwacji wyniósł co najmniej 3 miesiące i zakończył się 16 lipca 2013 r. Mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 4 miesiące (zakres 1; 8,5);</p> <p>Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej wynosił <0,05. Najlepsze odpowiedzi PSA na leczenie przedstawiono z 95% przedziałami ufności (CI). Dokładny test Fischera, test U Manna – Whitney'a i modele regresji liniowej zostały wykorzystane do analizy różnic w odpowiedzi PSA. Analiza przeżycia Kaplana-Meiera (z 95% CI) została wykorzystana do oszacowania wartości OS. Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą SPSS w wersji 19;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p>	

³⁰ Badanie w ramach programu indywidualnego stosowania ENZ w NPP (ang. *Named patient programs*) przy wsparciu Astellas Pharma Europe and Medivation

Thomsen 2014		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC); chorzy leczeni ABI po chemioterapii przed rozpoczęciem leczenia ENZ. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> b/d. 		
Dane demograficzne		
Dane demograficzne w momencie diagnozy		
Parametr	ENZ	
Liczba chorych	24	
Wiek, mediana (IQR) / (zakres) [lata]	64 (61; 67) / (52; 78)	
Stężenie PSA, mediana (IQR) / (zakres) [ng/ml]	123 (46; 497) / (4,3; 2145)	
Cecha T*, n (%)	Tx	2 (8,3)
	T1	1 (4,2)
	T2	2 (8,3)
	T3	16 (66,7)
	T4	3 (12,5)
Cecha N*, n (%)	N1	8 (33,3)
	N0	1 (4,2)
	Nx	15 (62,5)
Cecha M*, n (%)	M1	11 (45,8)
	M0	10 (41,7)
	Mx	3 (12,5)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6	2 (8,3)
	7	4 (16,7)
	8	5 (20,8)
	9	9 (37,5)
	Nie dostępne	4 (16,7)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Monoterapia antyandrogenowa	6 (25,0)
	Kastracja	16 (66,7)
	Radykalna prostatektomia	1 (4,2)
	Udział w badaniu SPCG-6 (badanie zaślepione)	1 (4,2)
Dane demograficzne w momencie rozpoczęcia leczenia enzalutamidem		
Parametr	ENZ	
Liczba chorych	24	
Wiek, mediana (IQR) / (zakres) [lata]	72 (67; 75) / (57; 82)	
Stężenie PSA, mediana (IQR) / (zakres) [ng/ml]	578 (242; 1315) / (44; 5460)	
Stężenie HGB, mediana (IQR) / (zakres) [mmol/l]	7,0 (6,2; 7,5) / (5,6; 9,6)	
Stężenie ALP, mediana (IQR) / (zakres) [U/l]	284 (128; 480) / (63; 1230)	

Thomsen 2014		
Stężenie LDH, mediana (IQR) / (zakres) [U/l]		321 (210; 408) / (130; 897)
Obecność przerzutów do wątroby, n (%)	Tak	4 (16,7)
	Nie	18 (75,0)
	Dane utracono	2 (8,3)
Stan sprawności ³¹ , n (%)	0	2 (8,3)
	1	14 (58,3)
	2	8 (33,3)
Czas od terapii hormonalnej do diagnozy CRPC, mediana (IQR) / (zakres) [lata]		2,7 (1,8; 5,4) / (1; 8,2)
Liczba cykli DOC w wywiadzie, mediana (IQR) / (zakres)		8 (7; 9) / (1; 14)
Liczba chemioterapii w wywiadzie, n (%)	1	14 (58,3)
	2	8 (33,3)
	3	1 (4,2)
	4	1 (4,2)
Najlepsza uzyskana odpowiedź po stosowaniu chemioterapii, n (%)	≤30%	4 (16,7)
	30-50%	5 (20,8)
	>50%	13 (54,2)
	Brak danych	2 (8,3)
Najlepsza odpowiedź uzyskana po stosowaniu ABI, n (%)	≤30%	10 (41,7)
	30-50%	6 (25,0)
	>50%	8 (33,3)
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia ENZ, mediana (IQR) / (zakres) [lata]		5,5 (4; 9) / (2; 15)
Interwencja badana: ENZ 160 mg p.o. raz dziennie.		
Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

*przedstawione parametry wskazują na zastosowanie klasyfikacji TNM według UICC (w publikacji nie zostało to doprecyzowane)

³¹ W artykule nie została sprecyzowana skala oceny

7.7.2. Badania dla komparatora

7.7.2.1. Badanie Lin 2019

Lin 2019	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej DOC → ABI)</p> <p>Skala NICE: 5/8 (badanie było prowadzone w jednym ośrodku, brak kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji o kolejności włączania chorych do badania);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: National Natural Science Foundation, Natural Science Foundation of Shanghai Municipality i Outstanding Young Talent Training Plan of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek (Fudan University Shanghai Cancer Center (Shanghai, Chiny);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 17 miesięcy (zakres: 6; 50), b/d na temat mediany czasu leczenia ABI. Gromadzono dane dotyczące chorych leczonych ABI w okresie od lipca 2013 r. do lutego 2017 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Istotność statystyczna wynosiła $p < 0,05$. W celu przedstawienia wartości zmiennych kategoryalnych użyto statystyki opisowej, natomiast w celu porównania zmiennych ciągłych zastosowano test-t (rozkład normalny) i test U Manna-Whitneya (rozkład odbiegający od normalnego). Do porównania zmiennych kategoryalnych zastosowano dokładny test Fishera lub test Chi-kwadrat Pearsona. OS obliczono metodą Kaplana-Meiera (z testem <i>log-rank</i> do oceny różnic między grupami). Analiza wieloczynnikowa czynników prognostycznych została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych do analizy wieloczynnikowej włączono tylko zmienne, które wydawały się mieć istotny wpływ na przeżycie w analizie jednowymiarowej. Wszystkie testy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS w wersji 16.0.;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany mCRPC u chorych z populacji chińskiej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 	
Dane demograficzne	
Parametr	DOC → ABI
Liczba chorych	43
Wiek, średnia (SD) [lata]	73,6 (7,4)
Stężenie PSA, mediana (IQR) [ng/ml]	72,9 (68,3; 78,7)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	114,9 (22,7)
Stężenie ALP, średnia (SD) [g/l]	124,9 (98,7)
Stężenie LDH, średnia (SD) [U/l]	258,3 (133,4)
Stężenie ALB, średnia (SD) [U/l]	35,3 (11,9)
Czas trwania poprzedniej terapii hormonalnej, mediana (IQR) [miesiąc]	17,0 (10,5; 51,5)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	
	0-1
	≥2
	40 (93,0)
	3 (7,0)

Lin 2019		
Stadium nowotworu wg klasyfikacji TNM*** w momencie diagnozy, n (%)	M0	3 (7,0)
	M1	40 (93,0)
Wynik w skali Gleasona (mierzony dla zmiany początkowej), n (%)	5-7	11 (25,6)
	8-10	32 (74,4)
Rozległość zmian przerzutowych, n (%)	0-5 miejsc	25 (58,1)
	>5 miejsc	18 (41,9)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	Tak	3 (7,0)
	Nie	40 (93,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: DOC → ABI (nie podano dawki).</p> <p>Stężenie PSA oraz stężenie testosteronu w surowicy określano co miesiąc w okresie trwania leczenia. Badania obrazowe przeprowadzano zgodnie z opinią lekarza, uzależnioną od wzrostu stężenia PSA i/lub pojawienia się nowych objawów.</p> <p>Chorych przydzielono do dwóch kohort, stosując stratyfikację ze względu na otrzymanie co najmniej jednego cyklu leczenia DOC (tak/nie)*. Obie kohorty zostały dopasowane pod względem wieku, stężenia PSA, stanu sprawności wg ECOG, wyniku w skali Gleasona, stadium nowotworu wg klasyfikacji TNM** w momencie rozpoznania choroby, czasu trwania wcześniejszego leczenia hormonalnego, rozległości zmian przerzutowych oraz obecności przerzutów trzewnych.</p> <p>Leczenie wspomagające: podczas leczenia wszyscy chorzy otrzymywali ciągłą terapię androgenową lub przeszli wcześniej obustronną orchiectomię</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

*chorzy, którzy nie stosowali DOC byli w grupie chorych wcześniej nieleczonych (ang. *chemotherapy-naïve*)

**w publikacji nie odnaleziono nazwy klasyfikacji zastosowanej do określenia stadium nowotworów – analiza wariantów odpowiedzi wskazuje na użycie klasyfikacji nowotworów TNM, w której M0 oznacza brak przerzutów odległych, natomiast M1 oznacza obecność przerzutów odległych

7.7.2.2. Badanie Clarke 2018

Clarke 2018
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepiene, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza II (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej PLC + ABI)³²</p>

³² Badanie *Clarke 2018* wchodzi w skład dwuczęściowego badania z udziałem chorych na mCRPC. Część pierwszą stanowi badanie otwarte, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki (PK) olaparybu podawanego w skojarzeniu z abirateronem. Część drugą stanowi

Clarke 2018

Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup (stosujących OLA+ABI lub PLC+ABI). Randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (nie zastosowano stratyfikacji);

Zaślepienie: tak, podwójne (chorzy, osoby podające lek, gromadzące dane oraz personel badawczy byli zaślepieni);

Opis utraty chorych z badania: tak, w grupie stosującej PLC + ABI spośród 71 zrandomizowanych chorych utracono³³:

- 63 (88,7%) chorych w grupie stosującej PLC, w tym 34 (47,9%) z powodu pogorszenia stanu zdrowia, 9 (12,7%) z powodu progresji klinicznej, 7 (9,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 13 (18,3%) z innych powodów;
- 63 (88,7%) chorych w grupie stosującej ABI, w tym 33 (46,5%) z powodu pogorszenia stanu zdrowia, 10 (14,1%) z powodu progresji klinicznej, 5 (7,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (4,2%) z nieznanymi powodami, po 1 (1,4%) chorym z powodu decyzji chorego oraz utraty chorego w okresie obserwacji oraz 10 (14,1%) chorych z innych powodów.;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę PLC + ABI;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AstraZeneca;

Liczba ośrodków: 41 ośrodków Onkologii Urologicznej w 11 krajach w Europie i Ameryce Północnej;

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 24,5 miesiąca (IQR 8,1; 27,6) w grupie PLC + ABI. Data odcięcia danych: 22 września 2017 r.;

Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej wynosił $p < 0,05$. Oszacowano, że przy mocy testu 80%, poziomie istotności 10% i przy założeniu, że HR wynosi 0,65, potrzebna wielkość próby wynosi 140 chorych (70 chorych w każdej grupie). Współczynnik ryzyka (HR) i 95% CI obliczono za pomocą testu *log-rank* oraz testu Breslow'a. Wartości punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. *time-to-event endpoints*) zostały obliczone na podstawie okresu, jaki minął od przeprowadzenia randomizacji oraz median, natomiast związany z nimi 95% CI oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4.;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację;
- CRPC z przerzutami (obecność przerzutów definiuje się jako co najmniej jedną udokumentowaną zmianę przerzutową rozpoznaną za pomocą w skandyngrafii kości, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; natomiast CRPC definiuje się jako odnotowany wzrost stężenia PSA lub innych oznak progresji choroby, występującej pomimo leczenia deprywacją androgenową i obecnością kastracyjnego poziomu testosteronu wynoszącą ≤ 50 ng/dl);
- kwalifikacja do leczenia ABI;
- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2, bez pogorszenia obserwowanego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni;

badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym porównywano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję OLA podawanego w skojarzeniu z ABI z PLC podawanym razem z ABI

³³ W publikacji nie przedstawiono łącznej utraty chorych dla obu analizowanych grup (OLA+ABI i PLC+ABI), a także nie przedstawiono łącznej utraty chorych w obrębie każdej z nich

Clarke 2018

- stosowanie stabilnych dawek leczenia wspomagającego (brak zmian dawkowania w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania olaparybu, z wyjątkiem bisfosfonianów, denosumabu i kortykosteroidów, których dawkowanie powinno być stabilne przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania OLA);
- zgoda na przestrzeganie protokołu przez cały czas trwania badania, w tym poddanie się leczeniu, zaplanowanym wizytom i badaniom oraz uzupełnieniu narzędzi PRO;
- tylko w przypadku fazy randomizowanej chorzy musieli być poddani chemioterapii w postaci leczenia docetakselem (wskazanej z powodu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami), przy czym odpowiedź na DOC nie była wymagana (chorzy, którzy przegrali leczenie docetakselem z powodu toksyczności i nie ukończyli pełnego kursu, nadal będą kwalifikować się do udziału w tym badaniu, pod warunkiem, że otrzymali co najmniej 2 cykle chemioterapii).

Kryteria wykluczenia:

- udział w poprzedniej części badania;
- wcześniejsze leczenie, którymkolwiek z poniżej wymienionych:
 - leki przeciwhormonalne drugiej generacji, w tym octan abirateronu i enzalutamid;
 - >2 schematy chemioterapii w leczeniu mCRPC;
 - immunoterapia lub leczenie radem-223 (do których wskazaniem był przerzutowy rak prostaty);
 - interwencje badane w poprzednim badaniu klinicznym przyjmowane w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku;
 - inhibitor CYP17 (17 α -hydroksylaza / C17,20-liaza);
 - substraty CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tiorydazyna);
 - silne inhibitory lub induktory CYP3A4 w czasie 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku (3 tygodnie w przypadku dziurawca zwyczajnego);
 - inhibitory PARP, w tym olaparyb;
- obecność jakichkolwiek objawów toksyczności wynikających z wcześniejszej terapii o stopniu większym niż 2 wg (zgodnie z klasyfikacją CTCAE) w momencie rozpoczęcia leczenia, z wyjątkiem łysienia lub toksyczności związanych ze stosowaniem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny;
- ucisk na rdzeń kręgowy lub obecność przerzutów do mózgu (z wyjątkiem tego, gdy schorzenia te są bezobjawowe, leczone i stabilne oraz niewymagające stosowania steroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania);
- wszelkie oznaki ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowanego nadciśnienia, skaza krwotoczna lub aktywne zakażenie, w tym zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C i ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)[^];
- obecność co najmniej jednego z następujących kryteriów kardiologicznych:
 - średni odstęp QTc w spoczynku >470 ms (obliczony na podstawie 3 pomiarów EKG);
 - wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości rytmu serca, przewodzenia lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca trzeciego stopnia;
 - wszelkie czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyko pojawienia się arytmii, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, zespół długiego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub niewyjaśniona nagła śmierć poniżej 40 roku życia lub jakiegokolwiek inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT;
- obecność innych nowotworów złośliwych w okresie ostatnich 5 lat z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak lub innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego), które są leczone, i które nie wykazują objawów przez ≥ 5 lat;
- Nieprawidłowa funkcja szpiku kostnego lub narządów, potwierdzona badaniami laboratoryjnymi:
 - bezwzględna liczba neutrofilii <1,5 x 10⁹/l;
 - liczba płytek krwi <100 x 10⁹/l;
 - stężenie hemoglobiny <100 g/l;
 - stężenie AspAT i ALAT >2,5 x GGN, w przypadku braku przerzutów do wątroby lub >5 x GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby;
 - stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby lub >3 x GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby (z wyjątkiem przypadku choroby Gilberta);
 - stężenie keatyniny >1,5 x GGN przy jednoczesnym klirensie kreatyniny <50 ml/min (mierzone lub obliczane za pomocą równania Cockcrofta i Gaulta); potwierdzenie klirensu kreatyniny jest wymagane tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny wynosi >1,5 x GGN;
 - w przypadku obecności przerzutów i stwierdzenia badacza na podstawie innych parametrów niż wymienione, że czynność wątroby jest zachowana, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) nie stanowi kryterium wykluczenia;

Clarke 2018

- nudności i wymioty oporne na leczenie, przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe, niezdolność do poknięcia preparatu lub wcześniejsza znaczna resekcja jelita, która uniemożliwiałaby odpowiednie wchłanianie olaparybu lub octanu abirateronu;
- choroba lub stan chorego, o którym wiadomo, że wpływa na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, według uznania badacza;
- nadwrażliwość na aktywne lub nieaktywne substancje pomocnicze olaparybu lub octanu abirateronu lub stosowanie leków o podobnej do olaparybu lub octanu abirateronu budowie chemicznej lub klasie w wywiadzie;
- zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa w wywiadzie;
- poważna operacja przeżyta w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia;
- opinia badacza, zgodnie z którą chory nie powinien brać udziału w badaniu, związana z występowaniem ryzyka nieprzestrzegania procedur badania, ograniczeń i nie spełnienia obowiązków;
- jakiegokolwiek związek chorego ze sponsorem badania.

Dane demograficzne

Parametr		PLC + ABI
Liczba chorych		71
Wiek, mediana (IQR) [lata]		67 (62; 74)
Rasa, n (%)	Biała	67 (94,4)
	Czarna lub Afroamerykanie	1 (1,4)
	Azjatycka	0 (0,0)
	Inna	3 (4,2)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0	38 (53,5)
	1	30 (42,3)
	2	1 (1,4)
	Nieznany	2 (2,8)
Stężenie PSA, mediana (IQR) [µg/L]		47 (21; 199)
Czas od wstępnej diagnozy do przyjęcia pierwszej dawki leku, mediana (IQR) [miesiąc]		48 (32; 76)
Rozległość choroby*, n (%)	Tylko choroba kości	33 (46,5)
	Tylko choroba tkanek miękkich	11 (15,5)
	Choroba kości i tkanek miękkich	27 (38,0)
Liczba przerzutów do kości, n (%)	0	6 (8,5)
	1	4 (5,6)
	2-4	36 (50,7)
	5-9	25 (35,2)
Status mutacji HRR**, n (%)	Mutacja HRR	10 (14,1)
	HRR typu dzikiego	20 (28,2)
	Częściowo scharakteryzowana mutacja HRR	41 (57,7)
DOC		71 (100,0)

Clarke 2018		
Wcześniejsze leczenie ^{***} , n (%)	KAB	9 (12,7)
	ABI	1 (1,4)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: PLC co 12 godzin + ABI w dawce 1000 mg/dzień</p> <p>Chorzy kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby lub stwierdzenia braku korzyści klinicznych (w ocenie badacza). Dyskontynuacja leczenia OLA, PLC lub ABI także następowała w oparciu o opinię badacza. Przerwanie i zmniejszenie dawki ABI, prednizonu lub prednizolonu było zabronione. Chorzy mogli dobrowolnie wycofać się z badania lub mogli zostać wyłączeni z badania z powodu nieprzestrzegania zapisów protokołu badania. Za utraconych z okresu obserwacji uznawano chorych, z którymi nie można było się skontaktować (po podjęciu 3 prób nawiązania kontaktu).</p> <p>Tomografia komputerowa tkanek miękkich, rezonans magnetyczny i scyntygrafia kości były wykonywane co 12 tygodni do 72 tygodnia, a następnie co 24 tygodnie do progresji choroby, śmierci lub wycofania zgody. Próbkę krwi pobierano na początku badania, w 4, 12 tygodniu i po zakończeniu leczenia. Próbkę krwi pobierano w celu oceny stężenia PSA co 4 tygodnie do 12 tygodnia, a następnie co 12 tygodni. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z NCI-CTCAE i monitorowano przez cały okres badania i 30-dniowy okres obserwacji.</p> <p>Interwencja kontrolna: OLA 200 mg dwa razy na dobę co 12 godzin + ABI 1000 mg/dzień. Jeśli leczenie było dobrze tolerowane (toksyczność ograniczająca dawkę ≤ 1 u tych chorych), dawkę OLA zwiększono 300 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Przy dobrze tolerowanej dawce OLA 300 mg w pierwszej części badania, taka sama dawka została stosowana w drugiej części badania co 12 godz. + ABI w dawce 1000mg/dobę.</p> <p>Dopuszczone było przerwanie stosowania OLA lub PLC na okres 14 dni w celu ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia wynoszącym 3 lub 4 (według NCI-CTCAE wersja 4.0) Leczenie wznowiono, gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły do stopnia 1. lub niższego. Zmniejszenie dawki OLA lub PLC do 250 mg dwa razy na dobę i do 200 mg dwa razy na dobę rozważano w przypadku nawrotu toksyczności.</p> <p>Leczenie wspomagające: prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg dwa razy dziennie co 12 godzin.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

[^]przeprowadzenie badań przesiewowych, mających na celu wykrycie chorób przewlekłych, nie było wymagane

*choroba tkanek miękkich obejmuje narządy trzewne (wątroba i płuca)

**mutacja HRR odnosi się do chorych z mutacją wykrytą w badaniach guza, linii płciowej lub osocza; brak mutacji HRR odnosi się do chorych z ważnym wynikiem testu guza bez mutacji HRR wykrytej w jakimkolwiek teście; częściowo scharakteryzowana mutacja HRR dotyczy chorych, u których nie wykryto mutacji HRR i nie uzyskano ważnego wyniku testu guza

***jeden chory z grupy PLC otrzymał wcześniej trzy linie chemioterapii, a jeden chory otrzymał wcześniej ABI; jednak te odchylenia od protokołu odnotowano dopiero po randomizacji, dlatego obaj chorzy zostali włączeni do analizy populacji ITT

7.7.2.3. Badanie Caffo 2015a

Caffo 2015a
METODYKA
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe

Caffo 2015a

Skala NICE: 6/8 (brak informacji o kolejności włączania chorych do badania; brak analizy wyników w podgrupach chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

Sponsor: badanie nie było finansowane;

Liczba ośrodków: 19 ośrodków we Włoszech ramach programu NPP;

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 1; 33); mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7 miesięcy (zakres: 1;33);

Analiza statystyczna: Zmienne ciągłe wyrażono jako mediany, a zmienne dyskretne jako częstości względne. OS oraz PFS obliczono przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera. Analiza regresji Coxa została wykorzystana do obliczenia różnic w wartościach PFS i OS między grupami stratyfikowanymi na podstawie m.in. wyników w skali Gleasona w momencie diagnozy[^]. Zmienne ciągłe podzielono na kategorie wg ich średnich wartości. Dane zostały poddane analizie statystycznej za pomocą oprogramowania SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Podejście do testowanej hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- histologicznie potwierdzony mCRPC, leczony wcześniej co najmniej jednym, ale nie więcej niż dwoma schematami chemioterapii cytotoksycznej, z których co najmniej jeden musiał zawierać DOC;
- progresja choroby, zdefiniowana jako progresja PSA oceniana przy użyciu kryteriów PCWG2 i/lub progresja radiologiczna oceniona przy pomocy kryteriów RECIST;
- kastracyjny poziom testosteronu (<50 ng/dl);
- stan sprawności wg ECOG ≤2;
- stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl;
- stężenie kreatyniny w surowicy <1,5 x GGN;
- klirens kreatyniny ≥60 ml/min;
- stężenie potasu w surowicy ≥3,5 mmol/l.

Kryteria wykluczenia:

- nieprawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy ≥1,5 x GGN, AspAT lub AIAT ≥2,5 x GGN);
- ciężka, niezłśliwa choroba współistniejąca;
- czynne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia czynności przysadki lub nadnerczy w wywiadzie;
- klinicznie istotna choroba serca;
- wcześniejsze leczenie KET.

Dane demograficzne

Parametr		DOC → ABI
Liczba chorych		265
Wiek, mediana (zakres) [lata]		73 (45; 91)
Liczba chorych w wieku ≥75 lat, n (%)		105 (39,6)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	223 (84,2)
	Węzły chłonne	150 (56,6)
	Wątroba	21 (7,9)
	Płuca	31 (11,7)
Obecność bólu*, n (%)		126 (47,5)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii cytotoksycznej, n (%)	1	204 (77,0)
	2	61 (23,0)

Caffo 2015a		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	224 (84,5)
	2	33 (12,5)
	Nieznany	8 (3,0)
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/mL]		86 (0,33; >100000)
Wynik w skali Gleasona w momencie wstępnej diagnozy, n (%)	≤7	97 (36,6)
	≥8	137 (51,7)
	Nieznany	31 (11,7)
Stężenie hemoglobiny (wartość początkowa), mediana (zakres) [g/dL]		12,0 (6,9; 16,4)
Progresja choroby stwierdzona przy użyciu metody radiologicznej przed stosowaniem ABI, n (%)		196 (74,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ABI w dawce 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) raz dziennie co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku oraz PRE w dawce 5mg dwa razy dziennie.</p> <p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub zgonu albo do podjęcia przez chorego lub lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia. Zalecano przeprowadzanie oceny bezpieczeństwa co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc do zakończenia leczenia. Zalecono również comiesięczną ocenę czynności nerek, wątroby i szpiku kostnego. Decyzję o przeprowadzeniu badania obrazowego mające na celu ocenę obiektywnej odpowiedzi choroby przerzutowej podejmował lekarz prowadzący. Przestrzeganie protokołu i bezpieczeństwo leczenia oceniano regularnie we wszystkich placówkach uczestniczących w badaniu, chyba że pogarszający się stan kliniczny chorych na to nie pozwalał. Stężenia PSA oceniano co miesiąc, a ocenę radiograficzną wykonywano zwykle co 3 lub 4 miesiące lub w przypadku progresji PSA.</p> <p>Leczenie wspomagające: prednizolon</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

[^]w badaniu dokonano porównania wielkości parametrów demograficznych oraz wyników dot. skuteczności z badaniem COU-AA-301 (N=797)

* według oceny badacza

7.7.2.4. Badanie Gunduz 2015

Gunduz 2015
METODYKA

Gunduz 2015

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe

Skala NICE: 5/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia; brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno; brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

Sponsor: badanie nie było sponsorowane.

Liczba ośrodków: 4 ośrodki w Turcji;

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy, b/d na temat czasu trwania leczenia. Dane gromadzono w okresie od grudnia 2011 r. do lipca 2013 r.;

Analiza statystyczna: Istotność statystyczna wynosiła $p < 0,05$. Wartości punktów końcowych dotyczących przeżycia zostały oszacowane za pomocą analizy przeżycia Kaplana-Meiera i jednowymiarowej analizy regresji Coxa. Zmienne o p -wartości $< 0,10$ w analizie jednowymiarowej oceniano za pomocą analizy wieloczynnikowej;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- hormonooporny CRPC;
- wcześniejsze leczenie ABI.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr	ABI	
Liczba chorych	56	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	67 (48; 85)	
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0	3 (5,4)
	1	31 (55,4)
	2	14 (25,0)
	≥3	6 (10,7)
	Brak danych	2 (3,6)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	40 (71,4)
	Trzewia	2 (3,6)
	Kości i trzewia	12 (21,4)
	Brak danych	2 (3,6)
Stężenie PSA (wartość początkowa), mediana (zakres) [ng/ml]	125 (6; 3154)	

INTERWENCJA

Interwencja badana: ABI (brak danych na temat dawkowania).

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Gunduz 2015

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8).

7.7.2.5. Badanie de Giorgi 2014

de Giorgi 2014

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne

Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku);

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 22 mies., b/d odnośnie czasu trwania leczenia ABI. Dane gromadzono w okresie od października 2011 r. do sierpnia 2012 r.;

Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej wyniósł $p < 0,05$. Wykres funkcji przeżycia Kaplana-Meiera wygenerowano na podstawie odpowiedzi na leczenie stwierdzonej za pomocą FCH-PET/CT, a porównanie krzywych przeprowadzono za pomocą testu *log-rank*. Model proporcjonalnego hazardu Coxa został wykorzystany do określenia jednowymiarowych i wielowymiarowych współczynników ryzyka dla wybranych potencjalnych predyktorów PFS i OS;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- zaawansowany rak gruczołu krokowego, bez różnicowania neuroendokrynnego, po radykalnej prostatektomii, który progresował pomimo stosowanej terapii deprivacji androgenów;
- terapia DOC w wywiadzie i nie więcej niż dwa schematy chemioterapii, do których wskazaniem był przerzutowy CRPC;
- stan sprawności wg skali ECOG odpowiedni do choroby;
- odpowiednia czynność serca, nerek wątroby i szpiku kostnego;
- stężenie potasu w surowicy wynoszące $\geq 3,5$ mmol/l;
- stosowanie deprivacji androgenów, przy stężeniu testosteronu w surowicy wynoszącym < 50 ng/dl.

Kryteria wykluczenia:

- terapia ketokonazolem w wywiadzie.

Dane demograficzne

Parametr		ABI
Liczba chorych		43
Wiek, mediana (zakres) [lata]		73 (57; 87)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	42 (97,7)
	2	1 (2,3)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	6-7	15 (34,9)
	8-9	26 (60,5)
	Nieznana	2 (4,7)

de Giorgi 2014		
Rozległość choroby, n (%)	Kości	39 (90,7)
	Węzły chłonne	24 (55,8)
	Płuca	2 (4,7)
	Wątroba	1 (2,3)
Liczba wcześniejszych chemioterapii, n (%)	1	27 (62,8)
	≥2	16 (37,2)
Stężenie PSA (wartość początkowa), mediana (zakres) [ng/ml]		23,3 (1,5; 1083)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ABI w dawce 1000 mg p.o. raz dziennie + PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie, w 28-dniowym cyklu. Leczenie prowadzono w sposób ciągły do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Chorych poddawano co miesięcznej ocenie pod kątem odpowiedzi PSA (diagnostyka serologiczna) i bezpieczeństwa. FCH-PET / TK wykonywano po 3-6 tygodniach. TK wykonano po 3 miesiącach terapii ABI. AE oceniano przy użyciu Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) National Cancer Institute, wersja 4.</p> <p>Leczenie wspomagające: prednizolon</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

7.7.2.6. Badanie Houts 2014

Houts 2014
METODYKA

Houts 2014

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe* (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej ABI)

Przydział chorych do grup: chorzy zostali przydzieleni do trzech grup otrzymujących w ramach leczenia II linii kabazytaksel, octan abirateronu lub inną terapię;

Skala NOS (dla badań kohortowych):

Dobór próby: ****;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: **;

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej);

Sponsor: Sanofi US LLC;

Liczba ośrodków: 12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych;

Okres obserwacji: b/d;

Analiza statystyczna: Do porównania zmiennych kategoryalnych w obrębie analizowanych kohort zastosowano test Fishera lub test Chi-kwadrat Pearsona. W celu określenia zmiennych o charakterze ciągłym w porównywanych grupach stosowano testy t, analizę wariancji lub ich nieparametryczne odpowiedniki. Analiza Kaplana-Meiera z użyciem testu *log-rang* została przeprowadzona w celu porównania odpowiednich grup pod kątem wystąpienia PFS i OS. Wstępne modele regresji Coxa zostały wykorzystane do porównania PFS i OS w analizowanych grupach pod względem istotnych cech demograficznych i charakterystyki choroby. W ostatecznych modelach regresji Coxa zastosowano delecję krokową do selekcji współzmiennych z dwustronną wartością alfa = 0,05.

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- mCRPC w stadium IV zgodnie z kodem diagnostycznym ICD-9 185.x oraz stwierdzona oporność na hormonoterapię lub kastrację lub obecność dowodów w dokumentacji medycznej wskazujących na to, że stan chorego postępował mimo stosowania terapii deprywacji androgenowej;
- docetaksel stosowany jako terapia I linii w leczeniu mCRPC (dopuszczone jest stosowanie immunoterapii lub innej terapii przed otrzymaniem docetakselu);
- progresja choroby w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii opartym na docetakselu;
- progresja w trakcie lub po pierwszym podaniu docetakselu mogła nastąpić w dowolnym momencie do 60 dni przed datą zebrania danych, (w celu zapewnienia czasu wystarczającego na pogrupowanie chorych w zależności od kolejnego leczenia);
- dostępność dokumentacji medycznej zawierającej daty rozpoczęcia i zakończenia terapii docetakselem.

Kryteria wykluczenia:

- inna współistniejąca choroba nowotworowa (z wyłączeniem raka podstawnomórkowego);
- terapia przeciwnowotworowa, do której wskazaniem była obecność innego aktywnego nowotworu.

Dane demograficzne

Parametr	DOC → ABI	
Liczba chorych	71	
Wiek, mediana [lata]	71	
Rasa, n (%)	Biała	46 (64,8)
	Czarna	23 (32,4)
	Latynoska	0 (0,0)
	Inna	1 (1,4)
	Dane niedostępne	1 (1,4)

Houts 2014		
BMI, mediana		27,72
Stan sprawności**, n (%)	Obniżony stan sprawności	12 (16,9)
	Nieobniżony stan sprawności	59 (83,1)
Wynik w skali Gleasona, mediana		8,0
Stadium choroby w momencie diagnozy, n (%)	I-III	16 (22,5)
	IV	17 (23,9)
	Nieznany	38 (53,5)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Kości	61 (85,9)
	Mózg	1 (1,4)
	Wątroba	5 (7,0)
	Płuca	8 (11,3)
	Inne	19 (26,8)
Czas trwania terapii ADT, mediana (średnia) [lata]		2,92 (b/d)
Stężenie AIAT, mediana (średnia) [U/l]		99,0 (b/d)
Stężenie hemoglobiny, mediana (średnia) [g/dl]		11,3 (b/d)
Stężenie PSA, mediana (średnia) [ng/ml]		82,0 (b/d)
Liczba chorób współistniejących, mediana (średnia)		0 (0,62)
Choroba współistniejąca, n (%)	AIDS	0 (0,0)
	Choroba Alzheimera	1 (1,4)
	Incydent mózgowo-naczyniowy	4 (5,6)
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	5 (7,0)
	Marskość wątroby	1 (1,4)
	Zastoinowa niewydolność serca	3 (4,2)
	Choroba tkanki łącznej	1 (1,4)
	Cukrzyca	16 (22,5)
	Porażenie połowicze	0 (0,0)
	Białaczka	0 (0,0)
	Chłoniak	0 (0,0)
	Guz lity z przerzutami	0 (0,0)
	Zawał mięśnia sercowego	6 (8,5)
	Choroba naczyń obwodowych	3 (4,2)
	Choroby nerek	3 (4,2)

<i>Houts 2014</i>	
Choroba wrzodowa	1 (1,4)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: DOC → ABI (brak danych na temat dawkowania) Interwencja kontrolna: DOC → KET lub DOC → inna terapia (brak danych na temat dawkowania) Leczenie wspomagające: b/d.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rozdział 3.8). 	

*badanie przeprowadzono z wykorzystaniem danych z ACORN Data Warehouse, obszernej bazy danych chorych na raka, zawierającej zmienne demograficzne, medyczne, dotyczące leczenia i skuteczności leczenia zgłaszanej przez chorych (PRO)

**klasyfikacja stanu sprawności wg ECOG lub Karnofsky'ego (jeśli takie dane były dostępne), w innych przypadkach na podstawie informacji tekstowych w dokumentacji medycznej. Wynik w skali ECOG wynoszący >2, wynik na skali Karnofsky'ego wynoszący <80% lub w przypadku opisu tekstowego obecność objawów odpowiadających danemu wynikowi w skali ECOG, świadczył o obniżonym stanie sprawności

7.7.2.7. Badanie Peer 2014

<i>Peer 2014</i>
METODYKA

Peer 2014

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe (w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej ABI)

Przydział chorych do grup: chorych przydzielono do grupy otrzymującej ketokonazol (N=26) lub grupy otrzymującej ABI (N=26)^.

Skala NOS (dla badań kohortowych):

Dobór próby: ***

Porównywalność: **

Punkt końcowy: **

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej);

Sponsor: brak;

Liczba ośrodków: 4 ośrodki w 2 krajach (Izrael, Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: brak danych dla okresu obserwacji, brak danych na temat czasu trwania leczenia; data zamrożenia zbierania danych: 30 czerwca 2013 r.;

Analiza statystyczna: Do porównania zmiennych kategoryalnych (tj. charakterystyka, odpowiedź PSA, przeżycie wolne od progresji biochemicznej i radiologicznej oraz przeżycie całkowite) między grupami zastosowano dokładny test Fishera lub test Chi-kwadrat Pearsona. W celu porównania zmiennych ciągłych zastosowano test t (rozkład normalny) i test U Manna-Whitneya (rozkład odbiegający od normalnego). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego przeanalizowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w celu przeprowadzenia porównania między grupami. Dodatkowo przeprowadzono analizę jednowymiarową (PFS obliczono z wykorzystaniem analizy regresji Coxa) oraz analizę wielowymiarową (z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa). Czas przeżycia wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo i mediana) oszacowano przy pomocy estymatora Kaplana – Meiera. Dane analizowano za pomocą oprogramowania SPSS21;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- b/d.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr	ABI	
Liczba chorych	26	
Wiek, średnia (SD) [lata]	71 (55; 89)	
Narodowość, n (%)	Amerykanie	16 (61,5)
	Izraelczycy	10 (38,5)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	20 (76,9)
	2	6 (23,1)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤6	1 (3,8)
	7	6 (23,1)
	8-10	19 (73,1)
Wartość PFS odnotowana po zastosowaniu agonisty GnRH lub orchiektomii jako pierwotnej deprywacji androgenowej w przypadku choroby przerzutowej, mediana (zakres) [miesiące]	20 (2; 204)	

Peer 2014		
Wartość PFS odnotowana po zastosowaniu DOC, mediana (zakres) [miesiące]	6 (2; 18)	
Podwojenie PSA w czasie <3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	17 (65,4)	
Stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia, mediana (zakres) [ng/ml]	232 (15; 1230)	
Rozległość choroby, n (%)	Ograniczona (kośćciec osiowy tułowia i głowy i/lub węzły chłonne)	2 (7,7)
	Rozległa (kośćciec kończyn i/lub narządy wewnętrzne)	24 (92,3)
Zajęcie narządów trzewnych, n (%)	7 (26,9)	
Odczucie bólu (umiarkowany do ciężkiego) przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	11 (42,3)	
Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	10 (38,5)	
Anemia przed rozpoczęciem leczenia, n (%)	24 (92,3)	
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres)	11,3 (b/d)	
Stosunek neutrofilów do limfocytów przed leczeniem wynoszący >3, n (%)	14 (53,8)	
Kategoria ryzyka przed leczeniem, n(%)	Niskie	9 (34,6)
	Pośrednie	4 (15,4)
	Wysokie	13 (50,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ABI 1000 mg raz dziennie z terapią zamienną prednizonem w dawce 10 mg raz dziennie. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Monitorowanie zdarzeń niepożądanych i odpowiedzi na leczenie opierało się o przeprowadzanie badania przedmiotowego, analizę parametrów laboratoryjnych (w tym: ocena czynności wątroby i określenie stężenia PSA) oraz analizę historii leczenia i odbywało się raz w miesiącu. Scyntygrafię kości oraz tomografię komputerową wykonywano powtórnie po stwierdzeniu progresji choroby (stwierdzonej na podstawie pojawienia się objawów i/lub wskazujących na to badań biochemicznych).</p> <p>Chorzy przydzieleni do drugiej kohorty stosowali ketokonazol w dawce 200 lub 400 mg trzy razy dziennie p.o., zamiennie z terapią hydrokortyzonem w dawce 30 mg rano i 10 mg wieczorem.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy byli poddani orchidektomii lub przyjmowali agonistę GnRH.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

^chorzy leczeni ketokonazolem po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu byli indywidualnie dopasowywani do grupy chorych leczonych octanem abirateronu na podstawie następujących czynników kliniczno-patologicznych: łączny wynik w skali Gleasona; zakres choroby przed leczeniem (ograniczony vs. rozległy); stan sprawności wg ECOG; niedokrwiłość przed rozpoczęciem leczenia; kategoria ryzyka leczenia.

7.7.2.8. Badanie Satoh 2014

Satoh 2014	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, faza II</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 47 chorych utracono łącznie 26 (55,3%) chorych, w tym 7 (14,9%) z powodu przyjmowania leków niedozwolonych w badaniu, 6 (12,8%) z powodu progresji choroby, 4 (8,5%) ze względu na bezpieczeństwo, 3 (6,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (6,4%) z powodów osobistych, 1 (2,1%) z powodu wystąpienia zgonu, 1 (2,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania i 1 (2,1%) z innych powodów.</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Janssen Pharmaceutical K.K.;</p> <p>Liczba ośrodków: 18 ośrodków w Japonii;</p> <p>Okres obserwacji: b/d – w publikacji podano jedynie informację, że w momencie odcięcia danych mediana liczby cykli leczenia ABI wynosiła 9,0 (zakres: 1; 13). Mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 8,3 miesiące (zakres: 0,2; 12,0). Dane gromadzono od 4 czerwca 2012 do 28 czerwca 2013;</p> <p>Analiza statystyczna: Metoda Kaplana-Meiera została użyta w celu oszacowania wartości OS i czasu wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free time</i>) (w przypadku dostępności danych nt. czasu do wystąpienia zdarzenia) z 90% CI. Do opisu drugorzędowych i pozostałych punktów końcowe wykorzystano analizę opisową. W badaniu założono wskaźnik odpowiedzi PSA na poziomie 40%. Oszacowano, że przy 90% CI, wielkości próby wynoszącej 38 chorych oraz przy mocy testu 80%, odsetek odpowiedzi przekroczyłby 20%;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 20 r.ż.; • histologicznie / cytologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty bez różnicowania neuroendokrynnego lub histologii drobnokomórkowej; • kastracja chirurgiczna / medyczna (poziom testosteronu < 50 ng/dl) (w przypadku chorych, którzy nie przebyli zabiegu kastracji chirurgicznej, wymagane było stosowanie leczenia agonistą / antagonistą LHRH, rozpoczęte > 4 tygodnie przed 1. dniem 1. cyklu leczenia oraz kontynuowane w trakcie badania); • stężenie PSA wynoszące ≥ 5 ng/ml; • potwierdzona progresja PSA zgodnie z kryteriami PSAWG (zwiększenie stężenia PSA względem wartości wynoszącej ≥ 5 ng/ml, odnotowane w 2 kolejnych pomiarach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 2 tygodni) lub obiektywna progresja u chorych z obecnością zmian mierzalnych (zmiany przerzutowe podlegające i nie podlegające leczeniu celowanemu) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach łitych (RECIST); • 1 lub 2 schematy chemioterapii cytotoksycznej w wywiadzie (w tym w schemat zawierający DOC), do których wskazaniem było mCRPC; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie jakichkolwiek produktów ziołowych, o znanym działaniu obniżającym stężenie PSA, hormonalnych, ogólnoustrojowych kortykosteroidów, terapii receptorem aktywującym jądrowy czynnik NF-κB ligand (RANKL), a także przyjmowanie radioterapii, chemioterapii, immunoterapii lub przebycie zabiegu chirurgicznego lub leczenia miejscowego w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; • zastosowanie pojedynczej frakcji radioterapii paliatywnej, terapia ketokonazolem, lekami niekonwencjonalnymi, stosowanie jakichkolwiek suplementów ziołowych w czasie 2 tygodni poprzedzających 1. dzień 1. cyklu leczenia; • obecność jakiegokolwiek ciężkiej choroby, w tym obecność przerzutów do mózgu, stwierdzona aktywna / niekontrolowana choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia kortykosteroidami w wywiadzie; • niewydolność przysadki lub nadnerczy lub hiperaldosteronizm w wywiadzie. 	
Dane demograficzne	
Parametr	ABI

Satoh 2014		
Liczba chorych		47
Wiek, mediana (zakres) [lata]		72,0 (51; 83)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]		62,1 (47,8; 89,5)
Wzrost, mediana (zakres) [cm]		164,5 (148,2; 177,0)
BMI, mediana (zakres) [kg/m ²]		23,6 (18,2; 32,8)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	25 (53,2)
	1	16 (34,0)
	2	6 (12,8)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	7	8 (17,0)
	≥8	37 (78,7)
	Nieznana	2 (4,3)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]		4,4 (1,6; 15,3)
Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)	II	3 (6,4)
	III	3 (6,4)
	IV	39 (83,0)
	Dane niekompletne	2 (4,3)
Dowód wskazujący na progresję choroby, n (%)	Wzrost stężenia PSA	34 (72,3)
	Radiograficzna progresja z/bez wzrostu stężenia PSA	13 (27,7)
Rozległość choroby, n (%)	Kości	44 (93,6)
	Wątroba	2 (4,3)
	Węzły chłonne	17 (36,2)
	Płuca	5 (10,6)
	Inne	3 (6,4)
Czas rozpoczęcia terapii LHRH względem przyjęcia pierwszej dawki ABI, mediana (zakres) [miesiące]		41,23 (4,4; 182,8) / N=45
Wcześniejsza terapia, n (%)	Radioterapia	20 (42,6)
	Operacja chirurgiczna	5 (10,6)
	Chemioterapie	47 (100,0)
	Hormonoterapie	47 (100,0)
	Inne	45 (95,7)
Liczba wcześniejszych terapii antyandrogenowych, n (%)	1	6 (12,8)
	2	23 (48,9)
	3	11 (23,4)
	4	5 (10,6)
	5	2 (4,3)

Satoh 2014		
Odczucie bólu wg skali BPI-SF, mediana (zakres) [punkty]	2,5 (0; 8)	
Obecność bólu, n (%)	Nie	30 (63,8)
	Tak	16 (34,0)
Stężenie PSA (wartość początkowa), mediana (zakres) [ng/ml]	143,0 (7,2; 1450,0)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ABI w dawce 1000 mg p.o. raz dziennie, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie. Cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Badanie składało się z trzech faz: badanie przesiewowe (14 dni), okres leczenia (od 1. dnia 1. cyklu do udokumentowanej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności; każdy cykl: 28 dni) oraz okresu obserwacji (co 3 miesiące do 5 lat).</p> <p>Leczenie wspomagające: W przypadku chorych, którzy nie przebyli zabiegu kastracji chirurgicznej, kontynuacja leczenia agonistą / antagonistą LHRH była wymagana w trakcie trwania badania.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8). 		

7.7.2.9. Badanie COU-AA-301

COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza III (w raporcie uwzględniono dane dla grupy otrzymującej ABI)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup (stosujących ABI + PRE lub PLC + PRE). Chorych stratyfikowano zależnie od stanu sprawności ECOG (0-1 lub 2), stopnia nasilenia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (tak/nie³⁴), liczby wcześniejszych chemioterapii (1 lub 2) oraz rodzaj dowodów świadczących o progresji choroby (wzrost stężenia PSA vs. progresja radiologiczna z/bez odnotowanego wzrostu stężenia PSA). Zastosowano metodę randomizacji blokowej. Randomizacja we wszystkich ośrodkach badawczych odbyła się przy użyciu interaktywnego systemu randomizacyjnego IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i>), który to nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny oraz numer leczenia;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, że sponsor badania, personel badawczy, chorzy i członkowie IDMC pozostawali zaślepieni do czasu zakończenia badania. Placebo w fazie podwójnie zaślepionej badania podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki tabletek ABI (jednakowy kolor i kształt). W momencie odnotowania progresji choroby badanie w dalszym ciągu pozostawało zaślepienie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 1195 chorych utracono łącznie 10 (0,8%) chorych, którzy nie otrzymali żadnej dawki leku, w tym: 6 chorych zrandomizowanych do grupy stosującej ABI (0,5%) oraz 4 chorych zrandomizowanych do grupy stosującej PLC (0,3%);</p>

³⁴ Stopień nasilenia bólu mierzono za pomocą Krótkiego Inwentarza Bólu - Wersja Skrócona (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*); wynik od 0 do 3 wskazuje na brak bólu, natomiast wynik od 4 do 10 wskazuje na jego obecność

COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani i zastosowano u nich leczenie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Ortho Biotech Oncology Research and Development, grant Medical Research Council of the United Kingdom, Experimental Cancer Medical Centre, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, and Prostate Cancer Foundation;

Liczba ośrodków: 147 ośrodków w 13 krajach (Australia, Austria, Belgia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Węgry, Wielka Brytania, Włochy);

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji zależnie od daty odcięcia wyniosła 12,8 miesiąca (IQR 10,9; 14,4) w przypadku publikacji *de Bono 2011* oraz 20,2 miesiąca (IQR 18,4; 22,1) w przypadku publikacji *Fizazi 2012*. Dane gromadzono od maja 2008 do lipca 2009. Mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7,4 miesiąca (zakres: 0,2; 25,6), a mediana liczby cykli wyniosła 8 (zakres: 1; 28);

Analiza statystyczna: Poziom istotności wynosił 0,05 (dwustronny poziom istotności). Przeprowadzenie analizy śródkresowej zaplanowano po wystąpieniu 534 zgonów (67% z 797 wszystkich zdarzeń), wartość tę obliczono na podstawie metody grupowo-sekwencyjnej z wykorzystaniem funkcji wydatków O'Brien-Fleming. W celu przeprowadzenia porównania między grupami użyto testu *log-rank*. Wnioskowanie statystyczne zostało oparte na testach chi-kwadrat. Wielkość próby (pozwalającej na zaobserwowanie 797 wymaganych zdarzeń) obliczono zakładając medianę przeżycia 15 miesięcy dla grupy ABI i 12 miesięcy dla grupy PLC, przy okresie rekrutacji wynoszącym ok. 13 miesięcy i całkowitym czasie trwania badania wynoszącym ok. 30 miesięcy. Analizy podgrup przeprowadzono w celu oceny, czy uzyskane efekty leczenia były spójne we wszystkich podgrupach;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak prostaty bez różnicowania neuroendokrynnego lub histologii drobnokomórkowej;
- co najmniej jeden, ale nie więcej niż 2, schemat chemioterapii cytotoksycznej w wywiadzie (dla której wskazaniem był oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami). Co najmniej jeden schemat musiał zawierać DOC. Jeśli chemioterapię zawierającą DOC stosowano więcej niż jeden raz, traktowano to jako jeden schemat;
- progresja raka prostaty, stwierdzona przez badacza na podstawie spełnienia jednego z poniższych kryteriów:
 - progresja PSA stwierdzona zgodnie z kryteriami PSAWG (w przypadku chorych przyjmujących ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy w leczeniu raka gruczołu krokowego lub kontroli objawów, wymagane było stwierdzenie progresji PSA według kryteriów PSAWG przed 1. dniem 1. cyklu leczenia. W przypadku chorych ze progresją PSA stwierdzoną podczas leczenia glikokortykosteroidami (PRE lub lekiem innym niż PRE) wymagana była zmiana dawkowania PRE, tak aby dawka przed 1. cyklem 1. dnia leczenia wyniosła 5 mg dwa razy na dobę – zgodnie z tym ponowne stwierdzenie progresji PSA nie było wymagane);
 - progresja radiologiczna w tkankach miękkich lub kości z progresją PSA lub bez;
- stosowanie deprywacji androgenów, przy stężeniu testosteronu w surowicy wynoszącym < 50 ng/dl ($< 2,0$ nM);
- stan sprawności wg ECOG wynoszący ≤ 2 ;
- stężenie hemoglobiny wynoszące $\geq 9,0$ g/dl (niezależnie od tego, czy wykonano transfuzję);
- liczba płytek krwi wynosząca $\geq 100\,000$ / μ l;
- stężenie albuminy w surowicy wynoszące $\geq 3,0$ g/dl;
- stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące $< 1,5$ x GGN lub klirens kreatyniny wynoszący ≥ 60 ml/min;
- stężenie potasu w surowicy wynoszące $\geq 3,5$ mmol/l;
- brak problemów z polykaniem tabletki w całości.

Kryteria wykluczenia:

- współistniejąca choroba niezłośliwa (poważna lub niekontrolowana), w tym aktywne i niekontrolowane zakażenie;
- nieprawidłowa czynność wątroby:
 - stężenie bilirubiny w surowicy wynoszące $\geq 1,5$ x GGN (z wyjątkiem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta);

COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]

- stężenie AspAT lub AIAT wynoszące $\geq 2,5 \times$ GGN (dla chorych ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby, stężenie AspAT lub AIAT wynoszące $\leq 5 \times$ GGN było dozwolone);
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 mm Hg), przy czym chorzy z kontrolowanym nadciśnieniem w wywiadzie i stosujący odpowiednią terapię przeciwnadciśnieniową zostali dopuszczeni do badania;
- aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- dysfunkcja przysadki lub nadnerczy w wywiadzie;
- istotna klinicznie choroba serca, w przebiegu której odnotowano wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub zdarzeń zakrzepowych tętnic w okresie ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba serca klasy III lub IV według NYHA lub pomiar frakcji wyrzutowej serca $< 50\%$ na początku badania;
- inne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, z $\geq 30\%$ prawdopodobieństwem nawrotu w czasie 12 miesięcy;
- obecność przerzutów do mózgu;
- obecność zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaburzenia medyczne lub rozległe zabiegi chirurgiczne) w wywiadzie, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku;
- terapia ABI lub innym inhibitorem CYP17 lub innym środkiem nakierowanym na receptor androgenowy w wywiadzie, w przypadkach, w których wskazaniem do leczenia było CRPC;
- terapia ketokonazolem w wywiadzie (w przypadkach, w których wskazaniem do leczenia był rak prostaty);
- zabieg chirurgiczny lub inna interwencja w obrębie prostaty, przebyta w czasie 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku; wszelkie klinicznie istotne następstwa zabiegu chirurgicznego muszą ustąpić przed 1. dniem 1. cyklu leczenia;
- radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia przebyta w czasie 30 dni lub zastosowanie pojedynczej frakcji radioterapii paliatywnej w czasie 14 dni przed 1. dniem 1. cyklu leczenia;
- wszelkie ostre objawy toksyczności spowodowane wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią, których stopień ciężkości nie został zredukowany do stopnia ≤ 1 . wg NCI CTCAE (wersja 3.0), przy czym obecność neuropatii obwodowej stopnia 2 oraz lysienia spowodowanego chemioterapią była dozwolona;
- udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni od 1. dnia 1. cyklu leczenia;
- opinia badacza, zgodnie z którą występuje określony stan lub sytuacja, mogąca wpływać na wyniki badania lub na udział chorego w badaniu;
- brak chęci chorego dotyczących przestrzegania zasad protokołu badania;
- brak zgody partnerki chorego będącej w wieku rozrodczym na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji uznanej przez głównego badacza i sponsora za akceptowalną w trakcie badania i przez 13 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku.

Dane demograficzne

Parametr		ABI
Liczba chorych		797
Wiek, mediana (zakres) [lata]		69 (42; 95)
Wiek ≥ 75 r.ż., n (%)		220 (27,6)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0-1	715 (89,7)
	2	82 (10,3)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Kości	709 (89,0)
	Węzły chłonne	361 (45,3)
	Wątroba	90 (11,3)
Odczucie bólu wg skali BPI-SF, mediana (zakres) [punkty]*		3,0 (0; 10)/N=792
Liczba wcześniejszych chemioterapii cytotoksycznych, n (%)	1	558 (70,0)
	2	239 (30,0)
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		128,8 (0,4; 9253,0)/N=788

COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]		
Stężenie PSA (wartość początkowa), mediana (zakres) [ng/ml]		27,0 (0,1; 16065,9)/N=619
Wynik skali Gleasona, n (%)	≤7	341 (48,9)/N=697
	≥8	356 (51,1)/N=697
Wcześniejsza terapia, n (%)	Operacja	429 (53,8)
	Radioterapia	570 (71,5)
	Terapia hormonalna	796 (99,9)
	Inna**	797 (100,0)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)	DOC przed inną chemioterapią	159 (19,9)
	DOC po innej chemioterapii	56 (7,0)
	DOC stosowany równocześnie z inną chemioterapią	48 (6,0)
	DOC w monoterapii	526 (66,0)
Powód przerwania terapii DOC, n (%)	Zakończenie terapii	295 (37,0)
	Toksyczność	96 (12,0)
	Progresja choroby	359 (45,0)
	Inny	48 (6,0)
Czas od ostatniej dawki DOC do rozpoczęcia leczenia ABI, n (%)	≤3 miesiące	227 (29,1)/N=781
	>3 miesiące	554 (70,9)/N=781
Czas trwania leczenia DOC, n (%)	≤3 miesiące	140 (17,7)/N=793
	>3 miesiące	653 (82,3)/N=793
Rozległość choroby***, n (%)	Płuca	103 (12,9)
	Prostata	60 (7,5)
	Trzewia - inne	46 (5,8)
	Inne tkanki	40 (5,0)
	Narządy wewnętrzne, inne niż wymienione	1 (0,1)
Stężenie HGB (wartość początkowa), mediana (zakres) [g/dl]		11,8 (7,3; 16,1)/N=779
Stężenie LDH (wartość początkowa), mediana (zakres)		223,0 (84; 3373)/N=783
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ABI w dawce 1000 mg p.o. (4 tabletki po 250 mg) raz dziennie, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie do godz. 22:00. Cykl leczenia trwał 28 dni.</p> <p>Leczenie można było kontynuować do czasu udokumentowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA, obrazowania radiograficznego i wyników klinicznych.</p> <p>Okres obserwacji prowadzono do momentu wystąpienia zgonu, utraty chorego z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu do 60 miesięcy (5 lat). Dozwolone było zbieranie danych podczas rozmowy</p>		

COU-AA-301 [de Bono 2011, Fizazi 2012]

telefonicznej lub przeglądu karty medycznej chorego. Zmiana grupy terapeutycznej (ang. *crossover*) nie była dozwolona.

Faza badań przesiewowych została zakończona przed upływem 14 dni przez randomizacją chorych w 1. dniu 1. cyklu. Ocenę bezpieczeństwa i zgodności dawkowania względem protokołu przeprowadzano w 15. dniu 1. cyklu leczenia oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu leczenia, w momencie dyskontynuacji leczenia (jeśli dotyczy) oraz na wizycie końcowej.

Jednoczesne przyjmowanie PRE z ABI lub PLC nie było wymagane. Wysokość dawki PRE nie podlegała modyfikacji w przypadku zmiany dawki badanego leku. W przypadku pominięcia dawki PRE nie należało jej uzupełniać. W przypadku zakończenia badania po przeprowadzeniu analizy okresowej, chorzy biorący udział w badaniu kontynuowali uczestnictwo w wizytach, zaplanowanych zgodnie z zapisami protokołu.

Interwencja kontrolna: PLC 4 tabletki p.o. co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, z PRE w dawce 5 mg p.o. dwa razy dziennie o dowolnej porze do godz. 22:00, cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie można było kontynuować do czasu udokumentowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA, obrazowania radiograficznego i wyników klinicznych.

Leczenie wspomagające: Leczenie wspomagające było dozwolone jeśli było stosowane zgodnie z zaleceniami. W przypadku chorych, którzy nie zostali poddani orchiektomii, jednoczesne leczenie analogiem LHRH było obowiązkowe i musiało zostać odnotowane. Leczenie wspomagające, dopuszczalne w trakcie badania obejmowało stosowanie:

- LHRH (w celu utrzymania stężenia testosteronu w wysokości <50 ng/dl);
- konwencjonalnych multiwitamin, suplementów selenu i soi;
- dodatkowych ogólnoustrojowych glikokortykoidów, takich jak glikokortykoid w „dawce stresowej”, jeśli występowały wskazania do ich stosowania (w przypadku zagrożenia życia);;
- bisfosfonianów (wyłącznie w przypadkach, gdy chorzy przyjmowali bisfosfoniany przed rozpoczęciem badania);
- transfuzji i hematopoetycznych czynników wzrostu.

W przypadkach, w których u chorego odnotowano wystąpienie progresji choroby, ale nie zostały spełnione wszystkie trzy kryteria wymagane do przerwania leczenia, dopuszczano przeprowadzanie następujących interwencji:

- paliatywna radioterapia – jednorazowe naświetlanie paliatywne jednego miejsca zmienionego chorobowo, w jednej lub kilku frakcjach; napromienianie paliatywne więcej niż jednego miejsca zmienionego chorobowo nie było dozwolone;
- stosowanie bifosforanów – dodanie bisfosfonianów lub zmiana rodzaju bisfosfonianów była dozwolona tylko w przypadku udokumentowania nowego SRE lub pogorszenia stanu kości (ang. *bone progression*);
- stosowanie glukokortykoidów – zwiększenie dawki prednizonu lub prednizolonu lub dodanie silniejszego glukokortykoidu, takiego jak deksametazon, w celu leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych raka gruczołu krokowego, takich jak zmęczenie i ból, traktowano jako zdarzenie związane z progresją choroby.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z zasadnymi ekstrakcji (Rodział 3.8).

*wskaźnik BPI-SF ocenia natężenie bólu w skali 0–10, przy czym 0–3 wskazuje, że klinicznie znaczący ból jest nieobecny, a 4–10 wskazuje, że odczuwany ból jest istotny klinicznie; wyniki dotyczą najsilniejszego bólu w czasie ostatnich 24 godzin

**z włączeniem chemioterapii

***dane dotyczą rozległości choroby w określonych i odpowiednich narządach, dlatego liczby nie sumują się do 797

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 110.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Acar 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Acar O., Esen T., Lack N.A., New therapeutics to treat castrate-resistant prostate cancer, ScientificWorldJournal 2013, 2013:379641
<i>Agarwal 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C.N., Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer, Eur Urol. 2012, 61(5):950-60
<i>Al-Asaad 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Al-Asaad S., Winkvist E., Secondary hormonal manipulation in castration resistant prostate cancer, Can J Urol 2014, 21(2Suppl1):37-41
<i>Alpajaro 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Alpajaro S.I.R., Harris J.A.K., Evans C.P., Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies, Prostate Cancer Prostatic Dis 2019, 22(1):16-23
<i>Altavilla 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Altavilla A., Iacovelli R., Procopio G. i in., Medical strategies for treatment of castration resistant prostate cancer (CRPC) docetaxel resistant, Cancer Biol Ther 2012, 13(11):1001-8
<i>Armstrong 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Armstrong A.J., Eisenberger M.A., Halabi S. i in., Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer, Eur Urol. 2012, 61(3):549-59
<i>Attard 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Attard G., de Bono J.S., Translating Scientific Advancement into Clinical Benefit for Castration-Resistant Prostate Cancer Patients, Clin Cancer Res 2011, 17(12):3867-75
<i>Bahl 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Bahl A., Metastatic castration-resistant prostate cancer. Part 1: the challenges of the disease and its treatment, Eur J Oncol Nurs. 2013, 17(Suppl1):S1-6

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bastos 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Bastos D.A., Dzik C., Rathkopf D., Scher H.I., Expanding androgen- and androgen receptor signaling-directed therapies for castration-resistant prostate cancer, <i>Oncology (Williston Park)</i> 2014, 28(8):693-9
<i>Bazarbashi 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Bazarbashi S., Bachour M., Bulbul M. i in., Metastatic castration resistant prostate cancer: current strategies of management in the Middle East, <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2014, 90(1):36-48
<i>Beardsley 2008</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Beardsley E.K., Chi K.N., Systemic therapy after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Current Opinion in Supportive and Palliative Care</i> 2008, 2:161-166
<i>Belderbos 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Belderbos B.P.S., de Wit R., Lolkema M.P.J. i in., Novel treatment options in the management of metastatic castration-naive prostate cancer; which treatment modality to choose?, <i>Ann Oncol</i> 2019, 30(10):1591-1600
<i>Beltran 2011</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Beltran H., Beer T.M., Carducci M.A. i in., New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety, <i>European Urology</i> 2011, 60(2):279-290
<i>Buonerba 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Buonerba C., Di Lorenzo G., Sequential therapies in castration-resistant prostate cancer, <i>Future Oncology</i> 2014, 10(2):153-5
<i>Buttigliero 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Buttigliero C., Tucci M., Bertaglia V. i in., Understanding and overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistant prostate cancer, <i>Cancer Treat Rev</i> 2015, 41(10):884-92
<i>Cannata 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Cannata D.H., Kirschenbaum A., Levine A.C., Androgen Deprivation Therapy as Primary Treatment for Prostate Cancer, <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 2012, 97(2): 360-365
<i>Cereda 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Cereda V., Formica V., Massimiani G. i in., Targeting metastatic castration-resistant prostate cancer: mechanisms of progression and novel early therapeutic approaches, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2014, 23(4):269-87
<i>Chandrasekar 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P., Targeting molecular resistance

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			in castration-resistant prostate cancer, BMC Med. 2015, 13(206):
<i>Chopra 2017</i>	Niewłaściwa metodyka.	Porównanie pośrednie enzalutamidu i octanu abirateronu w populacji chorych po leczeniu docetakselem. Brak wyników dla wnioskowanej populacji chorych.	Chopra A., Georgieva M., Lopes G. i in., Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison, Prostate 2017, 77(6):639-646
<i>Clark 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Clark M.J., Harris N., Griebisch I. i in., Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union, Health Qual Life Outcomes 2014, 1(104):1-14
<i>Corfield 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Corfield J., Crozier J., Joshua A.M. i in., Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer, BJU Int 2016, 118(Supp3):8-13
<i>Courtney 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Courtney K.D., Taplin M.E., The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Oncol. 2012, 24(3):272-7
<i>Crawford 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno abirateronem jak i docetakselem.	Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D. i in., Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies, J Urol 2015, 194(6):1537-47
<i>Di Lorenzo 2010</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Di Lorenzo G., Buonerba C., Riccardo A. i in., Castration-Resistant Prostate Cancer: Current and Emerging Treatment Strategies, Drugs 2010, 70(8):983-1000
<i>Dinh 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Dinh J.A., Baker D., Chahal M., Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Consult Pharm 2016, 31(10):581-592
<i>Drake 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Drake C.G., Sharma P., Gerritsen W., Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implication for immunotherapy, Oncogene 2014, 33(43):5053-64
<i>Dreicer 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Dreicer R., How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer, Can J Urol 2014, 21(2 Supp1)93-7

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Estévez 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Estévez S.V., Herranz U.A., Calvo O.F. i in., Prostate cancer perspectives after charted: Optimizing treatment sequence, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2016, 107:119-127
<i>Ezzell 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ezzell E.E., Chang K.S., George B.J., New agents in the arsenal to fight castrate-resistant prostate cancer, <i>Curr Oncol Rep.</i> 2013, 15(3):239-48
<i>Ferraldeschi 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ferraldeschi R., Pezaro C., Karavasilis V., de Bono J., Abiraterone and novel antiandrogens: overcoming castration resistance in prostate cancer, <i>Annu Rev Med.</i> 2013, 64:1-13
<i>Fujimoto 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Fujimoto N., Novel agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond, <i>Int J Urol</i> 2016, 23(2):114-21
<i>Fujimoto 2016a</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Fujimoto N., Role of the Androgen-Androgen Receptor Axis in the Treatment Resistance of Advanced Prostate Cancer: From Androgen-Dependent to Castration Resistant and Further, <i>J UOEH</i> 2016, 38(2):129-38
<i>George 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	George D., Moul J.W., Emerging treatment options for patient with castration-resistant prostate cancer, <i>Prostate.</i> 2012, 72(3), 338-49
<i>Gerritsen 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Gerritsen W.R., Sharma P., Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: a focus on immunotherapy, <i>J Clin Immunol</i> 2012, 32(1):25-35
<i>Gomella 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Gomella L.G., Petrylak D.P., Shayegan B., Current management of advanced and castration resistant prostate cancer, <i>Can J Urol</i> 2014, 21(2Supp1):1-6
<i>Graham 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Graham L., Schweizer M.T., Targeting persistent androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer, <i>Med. Oncol</i> 2016, 33(5):44
<i>Gupta 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Gupta E., Guthrie T., Tan W., Changing paradigms in management of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), <i>BMC Urol</i> 2014, 14(55):1-8
<i>Hathaway 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hathaway A.R., Baker M.K., Sonpavde G., Emerging agents for the therapy of advanced prostate cancer, <i>Future Oncol</i> 2015, 11(20):2775-87

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Heidegger 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Heidegger I., Massoner P., Eder I.E. i in., Novel therapeutic approaches for the treatment of castration-resistant prostate cancer, J Steroid Biochem Mol Biol 2013, 138:248-56
<i>Helsen 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Helsen C., Van den Broeck T., Voet A. i in., Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy, Endocr Relat Cancer 2014, 21(4):T105-18
<i>Hoffman-Censits 2013a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hoffman-Censits J., Fu M., Chemotherapy and targeted therapies: are we making progress in castrate-resistant prostate cancer?, Semin Oncol 2013, 40(3):361-74
<i>Hoffman-Censits 2013b</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hoffman-Censits J., Kelly W.K., Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer, Clin Cancer Res 2013, 19(6):1355-9
<i>Hoffman-Censits 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hoffman-Censits J., Kelly W.K., Practical guide to the use of enzalutamide, Can J Urol 2014, 21(2Supp1):64-9
<i>Hsieh 2008</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hsieh A.C., Ryan C.J., Novel Concepts in Androgen Receptor Blockade, The Cancer Journal, 14(1):11-14
<i>Huang 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Huang X., Chau C.H., Figg W.D., Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: from recent successes and failures, J Hematol Oncol. 2012, 5(35):1-8
<i>Hurwitz 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hurwitz M., Petrylak D.P., Sequencing of agents for castration-resistant prostate cancer, Oncology (Williston Park) 2013, 27(11):1144-9
<i>Iacovelli 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Iacovelli R., Altavilla A., Procopio G. i in., Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials., Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013, 16(4):323-7
<i>Imamura 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Imamura Y., Sadar M.D., Androgen receptor targeted therapies in castration-resistant prostate cancer: Bench to clinic, International Journal of Urology 2016, 23:654-665
<i>Ingrasso 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ingrasso G., Detti B., Scartoni D. i in., Current therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer, Semin Oncol 2018, 45(5-6):303-315
<i>Irelli 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Irelli A., Bruera G., Cannita K. i in., Bioclinical parameters driving decision-making of subsequent lines of treatment in

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			metastatic castration-resistant prostate cancer, Biomed Res Int 2014, 2014(909623):1-7
<i>Kamel 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeględzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Kamel M.H., Raheem O.A., Davis R., New horizons in the management of castrate-resistant prostate cancer, Journal of Clinical Urology 2018, 11(4):258-265
<i>Kao 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kao S.C.H, Hovey E., Marx G., Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: a literature review, Asia Pac J Clin Oncol. 2011, 7(3):212-23
<i>Karantanos 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Karantanos T., Corn P.G., Thompson T.C., Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches, Oncogene 2013, 32(49):5501-11
<i>Kawahara 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kawahara T., Miyamoto H., Androgen receptor antagonists in the treatment of prostate cancer, Clinical Immunology, Endocrine and Metabolic Drugs 2014, 1(1):11-19
<i>Kim 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kim J.J., Keizman D., Denmeade S.R., Antonarakis E.S., The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer, Clin Investig (Lond). 2011, 1(11):1533-1544
<i>Kim 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kim W., Ryan C.J., Androgen receptor directed therapies in castration-resistant metastatic prostate cancer, Curr Treat Options Oncol. 2012, 13(2):189-200
<i>Kim 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kim W., Ryan C.J., Quo vadis: advanced prostate cancer-clinical care and clinical research in the era of multiple androgen receptor-directed therapies, Cancer 2015, 121(3):361-71
<i>Larsson 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Larsson R., Mongan N.P., Johansson M. i in., Clinical trial update and novel therapeutic approaches for metastatic prostate cancer, Curr Med Chem 2011, 18(29):4440-53
<i>Leibowitz-Amit 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Leibowitz-Amit R., Joshua A.M., The changing landscape in metastatic castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Support Palliat Care 2013, 7(3):243-8
<i>Liu 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Liu J.J., Zhang J., Sequencing systemic therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer, Cancer Control 2013, 20(3):181-7

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Loblaw 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Loblaw D.A., Walker-Dilks C., Winquist E. i in., Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review, Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013, 25(7):406-30
<i>Lorente 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Lorente D., De Bono J.S., Molecular alterations and emerging targets in castration resistant prostate cancer, Eur J Cancer 2014, 50(4):753-64
<i>Lorente 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Lorente D., Mateo J., Zafeiriou Z. i in., Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer, Nature Reviews. Urology 2015, 12(1):37-47
<i>MacVicar 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	MacVicar G.R., Hussain M.H., Emerging therapies in metastatic castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Oncol 2013, 25(3):252-60
<i>Masson 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Masson S., Bahl A., Metastatic castrate-resistant prostate cancer: dawn of a new age of management, BJU Int. 2012, 110(8):1110-4
<i>Mateo 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mateo J., Smith A., Ong M., de Bono J.S., Novel drugs targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer, Cancer Metastasis Rev 2014, 33(2-3):567-79
<i>Maughan 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Maughan B.L., Antonarakis E.S., Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications, Expert Opin Pharmacother 2015, 16(10):1521-1537
<i>McCool 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	McCool R., Fleetwood K., Glanville J. i in., Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Value Health 2018, 21(10):1259-1268
<i>Menon 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Menon M.P., Higano C.S., Enzalutamide, a second generation androgen receptor antagonist: development and clinical applications in prostate cancer, Curr Oncol Rep 2013, 15(2):69-75
<i>Mooney 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mooney D., Paluri R., Mehta A. i in., Update in systemic therapy of urologic malignancies, Postgrad Med. 2014, 126(1):44-54
<i>Mostaghel 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mostaghel E.A., Plymate S., New Hormonal Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer, Endocrinol Metab Clin North Am 2011, 40(3):625-42

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mukherji 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mukherji D., Pezaro C.J., De-Bono J.S., MDV3100 for the treatment of prostate cancer, Expert Opin Investing Drugs. 2012, 21(2):227-33
<i>Nemes 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Nemes A., Tomuleasa C., Kacso G., The androgen receptor remains a key player in metastatic hormone-refractory prostate cancer. Implications for new treatment, JBUON 2014, 19(2):357-364
<i>Nussbaum 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Nussbaum N., George D.J., Bernethy A.P. i in., Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science, Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2016, 19(2):111-121
<i>Ohlmann 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ohlmann C.H., Merseburger A.S., Suttman H. i in., Novel options for the treatment of castration-resistant prostate cancer, World J Urol. 2012, 30(4):495-503
<i>Omlin 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Omlin A., de Bono J.S., Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update, Curr Urol Rep. 2012, 13(2):170-8
<i>Ong 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ong M., Winquist E., Recent advances in second-line treatment of castration-resistant prostate cancer, Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2011, 5(3):199-205
<i>Pagliuca 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Pagliuca M., Buonerba C., Fizazi K., Di Lorenzo G., The Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients with Advanced Prostate Cancer, Drug 2019, 79(4):381-400
<i>Pal 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Pal S.K., Stein C.A., Sartor O., Enzalutamide for the treatment of prostate cancer, Expert Opin Pharmacother 2013, 14(5):1-12
<i>Pant 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Pant M.K., Abughaban A., Aragon-Ching J.B., Advances in systematic therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer, Future Oncol 2014, 10(14):2213-26
<i>Penning 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Penning T.M., Mechanisms of drug resistance that target the androgen axis in castration resistant prostate cancer (CRPC), J Steroid Biochem Mol Biol 2015, 153:105-13
<i>Perletti 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Perletti G., Monti E., Marras E. i in., Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis, Arch Ital Urol Androl 2015, 87(2):121-9

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Pinto 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Pinto A., Beyond abiraterone: new hormonal therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Cancer Biol Ther</i> 2014, 15(2):149-55
<i>Quintela 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Quintela M.L., Mateos L.L., Estévez S.V. i in., Enzalutamide: a new prostate cancer targeted therapy against the androgen receptor, <i>Cancer Treat Rev</i> 2015, 41(3):247-53
<i>Rawilson 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Rawilson A., Mohammed A., Miller M., Kunkler R., The role of enzalutamide in the treatment of castration-resistant prostate cancer, <i>Future Oncol.</i> 2012, 8(9):1073-81
<i>Rescigno 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Rescigno P., Buonerba C., Bellmunt J. i in., New perspectives in the therapy of castration resistant prostate cancer, <i>Curr Drug Targets.</i> 2012, 13(13):1676-86
<i>Ritch 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Ritch C.R., Cookson M.S., Advances in the management of castration resistant prostate cancer, <i>BMJ</i> 2016, 355:1-12
<i>Rizzo 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Rizzo S., Galvano A., Pantano F. i in., The effects of enzalutamide and abiraterone on skeletal related events and bone radiological progression free survival in castration resistant prostate cancer patients: an indirect comparison of randomized controlled trials, <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2017, 120:227-233
<i>Roviello 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Roviello G., Sigala S., Sandhu S. i in., Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials, <i>Eur J Cancer</i> 2016, 61:111-21
<i>Ryan 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ryan C.j., Tindall D.J., Androgen Receptor Rediscovered: The New Biology and Targeting the Androgen Receptor Therapeutically, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011, 29(27):3651-3658
<i>Saad 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Saad F., Heinrich D., New therapeutic options for castration-resistant prostate cancer, <i>Journal of OncoPathologz</i> 2013, 1(4):23-32
<i>Saito 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Saito K., Fujii Y., Antitumor Activity and Safety of Enzalutamide After Abiraterone Acetate: Seeking the Optimal Treatment Sequence for Castration-resistant Prostate

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Cancer Patients, Eur Urol 2018, 74(1):46-47
<i>Sartor 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sartor O., Michels R.M., Massard C., de Bono J.S., Novel therapeutic strategies for metastatic prostate cancer in the post-docetaxel setting, Oncologist 2011, 16(11):1487-97
<i>Sartor 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sartor A.O., Fitzpatrick J.M., Urologists and oncologists: adapting to a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer (CRPC), BJU Int. 2012, 110(3):328-35
<i>Sartor 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sartor O., Gillessen S., Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer, Asian J Androl 2014, 16(3):426-31
<i>Seal 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Seal B.S., Asche C.V., Puto K., Allen P.D., Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review, Value Health 2013, 16(5), 872-90
<i>Shafi 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shafi A.A., Yen A.E., Weigel N.L., Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer, Pharmacol Ther 2013, 140(3):223-38
<i>Shah 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shah A.A., Figg W., Dahut W., Challenges in overcoming hormonal resistance in prostate cancer, Clinical Investigation 2014, 4(2):153-162
<i>Shapiro 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shapiro D., Tareen B., Current and emerging treatments in the management of castration-resistant prostate cancer, Expert Rev Anticancer Ther. 2012, 12(7):951-64
<i>Sharifi 2010</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sharifi N. New agents and strategies for the hormonal treatment of castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2010, 19(7):837-46
<i>Shore 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shore N.D., Cookson M.S., Proper sequencing of treatment for castrate resistant prostate cancer, Urology Practice 2014, 1(1):2-6
<i>Shore 2017</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shore N., Heidenreich A., Saad F., Predicting Response and Recognizing Resistance: Improving Outcomes in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer, Urology 2017, 109:6-18
<i>Sonpavde 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sonpavde G., Sternberg C.N., Contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Urol. 2011, 21(3):241-7

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Sridhar 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Sridhar S.S., Freedland S.J., Gleave M.E. i in., Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment, Eur Urol 2014, 65(2):289-99
<i>Suárez 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Suárez C., Morales-Barrera R., Ramos V i in., Role of immunotherapy in castration-resistant prostate cancer (CRPC), BJU Int 2014, 113(3):367-75
<i>Sumanasuriya 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sumanasuriya S., De Bono J., Treatment of Advanced Prostate Cancer-A Review of Current Therapies and Future Promise, Clod Spring Harb Perspect Med. 2018, 8(6):a030635
<i>Tanaka 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tanaka T., Nakatani T., New therapeutic strategies for castration-resistant prostate cancer, Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2011, 6(3):373-83
<i>Teply 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Teply B.A., Antonarakis E.S., Novel mechanism-based therapeutics for androgen axis blockade in castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2016, 23(3):279-90
<i>Tsao 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tsao C.K., Galsky M.D., Small A.C. i in., Targeting the androgen receptor signalling axis in castration-resistant prostate cancer (CRPC), BJU Int. 2012, 110(11):1580-8
<i>Tsao 2012a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tsao C.K., Small A.C., Galsky M.D., Oh W.K., Overcoming castration resistance in prostate cancer, Curr Opin Urol. 2012, 22(3):167-74
<i>Vaishampayan 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Vaishampayan U., Therapeutic options and multifaceted treatment paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer, Curr Opin Oncol 2014, 26(3):265-73
<i>Vaishampayan 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Vaishampayan U.N., Sequences and combinations of multifaceted therapy in advanced prostate cancer, Curr Opin Oncol 2015, 27(3):201-8
<i>van Dodewaard-de Jong 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	van Dodewaard-de Jong J.M., Verheul H.M.W., Bloemendal H.J. i in., New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is The Optimal Sequence?, Clin Genitourin Cancer 2015, 13(4):271-279
<i>Wang 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC	Wang Y., Zhang H., Shen W. i in., Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	network meta-analysis of randomized controlled trials, J Cancer Res Clin Oncol 2018, 144(9):1751-1768
<i>Wirth 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wirth M., Horninger W., How I treat Metastatic Prostate Cancer, TJOP 2014, 4(2):13-26
<i>Wong 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wong Y.N.S., Ferraldeschi R., Attard G., de Bono J., Evolution of androgen receptor targeted therapy for advanced prostate cancer, Net Rev Clin Oncol 2014, 11(6):365-76
<i>Wu 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wu Y., Rosenberg J.E., Taplin M.E., Novel agents and new therapeutic in castration-resistant prostate cancer, Curr Opin Oncol. 2011, 23(3):290-6
<i>Yap 2011</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Yap T.A., Zivi A., Omlin A., De Bono J.S., The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer, Nature Reviews. Clinical Oncology 2011, 8(10):597-610
<i>Zhang 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Zhang T., Zhu J., George D.J., Armstrong A.J., Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer, Expert Opin Pharmacother 2015, 16(4):473-85
<i>Zhao 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Zhao S., Yu E.Y., Castrate-resistant prostate cancer: postdocetaxel management, Curr Opin Urol 2013, 23(3):201-7
<i>Zheng 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla enzalutamidu stosowanego wśród chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem.	Zheng X., Zhao X., Xu H. i in., Efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Medicine (Baltimore) 2019, 98(44):e17748
<i>Zhu 2010</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Zhu W., Zhu D.S., Madan R.A. i in., Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer: Updates on Therapeutics Targeting the Androgen Receptor Signaling Pathway, American Journal of Therapeutics 2010, 17:176-181
Publikacje pierwotne			
<i>Al 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak informacji czy chorzy biorący udział w badaniu mieli przerzuty. Ponadto nie określono czy chorzy byli uprzednio leczeni docetakselem.	Al-Ali B.M., Eredics K., Madersbacher S., Schauer I., Abiraterone acetate, enzalutamide and their sequence for castration-resistant prostate cancer : Adherence, survival and hospitalization analysis of a medical claims database,

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Wien Klin Wochenschr 2018, 130(21-22):659-664
<i>Badrising 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Większość chorych biorących udział w badaniu była leczona kabazytaksylem (tj. 89%), a część chorych również radem.	Badrising S.K., van der Noort V., Hamberg P. i in., Enzalutamide as a Fourth- or Fifth-Line Treatment Option for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Oncology</i> 2016, 91:267-273
<i>Becker 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	Wśród chorych leczonych octanem abirateronu i enzalutamidem jedynie 35,7% chorych stosowało wcześniej chemioterapię.	Becker D.J., Iyengar A.D., Puneekar S.R. i in., Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Abiraterone and Enzalutamide Despite PSA Progression, <i>Anticancer Res</i> 2019, 39(5):2467-2473
<i>Bianchini 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak mediany OS uniemożliwia zestawienie wyników z komparatorem. Ponadto aż 20 spośród 36 chorych przerwało leczenie w czasie 3 pierwszych miesięcy. 97,4% chorych przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Większość chorych (76,9%) otrzymała wcześniej kilka linii terapii hormonalnych i chemioterapii.	Bianchini D., Lorente D., Rodriguez-Vida A. i in., Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone, <i>Eur J Cancer</i> 2014, 50(1):78-84
<i>Cheng 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak informacji o kolejności sekwencji leczenia docetaksem i octanem abirateronu.	Cheng H.H., Gulati R., Azad A. i in., Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with biraterone and/or docetaxel, <i>Prostate Cancer and Prostatic Disease</i> 2015, 18:122-127
<i>de Wit 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej populacji, czyli chorych wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetaksem (w dowolnej kolejności).	de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. i in., Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 381(26):2506-2518
<i>Delaney 2020</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej populacji, czyli chorych wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetaksem (w dowolnej kolejności).	Delaney N., Hardy-Bessard A.C., Efsthathiou E. i in., Clinical progression is associated with poor prognosis whatever the treatment line in metastatic castration resistant prostate cancer: The CATS international database, <i>EJC</i> 2020, 125:153-163
<i>Emamekhoo 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu wśród chorych leczonych abirateronem, u których odnotowano niepowodzeniu terapii abirateronem, jedynie 25% chorych stosowało uprzednio docetaksel. Natomiast populację wnioskowaną stanowią chorzy wcześniej leczeni zarówno octanem	Emamekhoo H., Barata P.C., Edwin N.C. i in., Evaluation of Response to Enzalutamide Consecutively After Abiraterone Acetate/Prednisone Failure in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2018, 16(6):429-436

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	
<i>Hung 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej populacji, czyli chorych na mCRPC wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Hung J., Taylor A.R., Divine G.W. i in., The Effect of Time to Castration Resistance on Outcomes With Abiraterone and Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2016, 14(5):381-388
<i>Joshua 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Nie wszyscy chorzy byli leczeni octanem abirateronu przed enzalutamidem. W badaniu 76,1% chorych było uprzednio leczonych octanem abirateronu.	Joshua A.M., Shore N.D., Saad F. i in., Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America, <i>Prostate</i> 2015, 75(8):836-44
<i>Khalaf 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania porównujące leczenie sekwencyjne ABI à ENZ względem leczenia ENZ à ABI przeprowadzone w populacji chorych nieleczonych wcześniej docetakselem	Khalaf D.J., Annala M., Taavitsainen S. i in., Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial, <i>Lancet Oncol</i> 2019, 20(12):1730-1739
<i>Leuva 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, do którego włączono chorych leczonych zarówno octanem abirateronu jak i enzalutamidem. W badaniu nie przedstawiono informacji czy chorzy byli uprzednio leczeni docetakselem.	Leuva H., Sigel K., Zhou M. i in., A novel approach to assess real-world efficacy of cancer therapy in metastatic prostate cancer. Analysis of national data on Veterans treated with abiraterone and enzalutamide, <i>Semin Oncol</i> 2019, 46(4-5):351-361
<i>Maines 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Brak charakterystyki chorych odpowiadających wnioskowanej populacji tj chorych leczonych sekwencją DOC --> ABI --> ENZ.	Maines F., Giorgi U.D., Procopio G. i in., Enzalutamide after chemotherapy in advanced castration-resistant prostate cancer: the Italian Named Patient Program, <i>Future Oncol</i> 2018, 14(26):2691-2699
<i>Malangone 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników stosowania ENZ we wnioskowanej populacji, czyli chorych na mCRPC uprzednio leczonych octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Malangone-Monaco E., Foley K., Varker H. i in., Prescribing Patterns of Oral Antineoplastic Therapies Observed in the Treatment of Patients With Advanced Prostate Cancer Between 2012 and 2014: Results of an Oncology EMR Analysis, <i>Clin Ther</i> 2016, 38(8):1817-24
<i>Matsubara 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników stosowania ENZ we wnioskowanej populacji, czyli chorych na mCRPC uprzednio leczonych octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Matsubara N., Yamada Y., Tabata K. i in., Comparison of Sequential Treatment With Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Another Androgen Receptor-Targeted Agent Versus Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Docetaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2017, 15(6):e1073-e1080

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Matsubara 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania porównujące leczenie sekwencyjne ABI → ENZ względem leczenia ENZ → ABI z udziałem chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej docetakselem.	Matsubara N., Yamada Y., Tabata K. i in., Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2018, 16(2):142-148
<i>Maughan 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania porównujące leczenie sekwencyjne ABI à ENZ względem leczenia ENZ à ABI. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania 32% chorych (grupa ABI à ENZ) i 12% chorych (ENZ à ABI) było wcześniej leczonych docetakselem.	Maughan B.L., Luber B., Nadal R., Antonarakis E.S., Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study, Prostate 2017, 77(1):33-40
<i>Miyake 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania porównujące leczenie sekwencyjne ABI à ENZ względem leczenia ENZ à ABI. Badanie z udziałem chorych na mCRPC, którzy nie stosowali wcześniej terapii docetakselem.	Miyake H., Hara T., Tamura K. i in., Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2017, 15(4):e591-e597
<i>Miyake 2017a</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym oceniono skuteczność terapii ENZ po leczeniu octanem abirateronu i taksanem (docetakselem lub kabazytakselem). Nie wskazano ilu chorych było uprzednio leczonych docetakselem lub kabazytakselem oraz nie wyodrębniono wyników dla ścieżki leczenia ABI --> DOC --> ENZ.	Miyake H., Hara T., Ozono S., Fujisawa M., Impact of Prior Use of an Androgen Receptor-Axis-Targeted (ARAT) Agent With or Without Subsequent Taxane Therapy on the Efficacy of Another ARAT Agent in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2017, 15(2):e217-e222
<i>Miyake 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawiono skuteczność terapii antyandrogenowej (ENZ lub ABI) po niepowodzeniu terapii antyandrogenowej (ENZ lub ABI). Nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych sekwencji leczenia tj. ABI → ENZ lub ENZ → ABI oraz chorzy nie stosowali uprzednio docetakselu.	Miyake H., Sugiyama T., Aki E., i i n., Comparison of Alternative Androgen Receptor-axis-targeted Agent (ARATA) and Docetaxel as Second-line Therapy for Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Progression After Initial ARATA in Real-world Clinical Practice in Japan, Clinical genitourinary cancer 2018, 16(3):219-225
<i>Mori 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzono w populacji chorych na CRPC, wśród których w grupie ENZ → ABI i ABI → ENZ odpowiednio 50% i 39% chorych była	Mori K., Kimura T., Onuma H. i in., Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uprzednio leczona docetakselem.	prostate cancer, Prostate 2017, 77(10):1144-1150
<i>Nadal 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Nie wszyscy chorzy byli leczeni octanem abirateronu przed enzalutamidem. W badaniu 88% chorych było uprzednio leczonych octanem abirateronu.	Nadal R., Zhang Z., Rahman H. i in., Clinical activity of enzalutamide in Docetaxel-naive and Docetaxel-pretreated patient with metastatic castration-resistant prostate cancer, Prostate 2014, 74(15):1560-8
<i>Oh 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie przedstawiono wyników stosowania ENZ we wnioskowanej populacji, czyli chorych na CRPC uprzednio leczonych octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Oh W.K., Cheng W.Y., Miao R. i in., Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting, Urol Oncol 2018, 36(11):500.e.1-500.e9
<i>Papazoglou 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Nie wszyscy chorzy byli leczeni octanem abirateronu przed enzalutamidem. W badaniu 81,8% chorych było uprzednio leczonych octanem abirateronu.	Papazoglou D., Wannesson L., Berthold D. i in., Enzalutamide in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Retrospective Analysis of the Swiss Enzalutamide Named Patient Program, Clin Genitourin Cancer 2017, 15(3):e315-e323
<i>Poon 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ENZ w 3. lub 4. lini leczenia. Chorzy byli uprzednio leczeni docetakselem, octanem abirateronu, kabazytakselem i/lub rad-223. Dla wyników ENZ stosowanego w 3. lub 4. lini leczenia nie przedstawiono danych dotyczących wcześniejszych terapii (nie znany jest % chorych leczonych kabazytakselem czy radem).	Poon D.M.C., Wong K.C.W., Chan T.W. i in., Survival Outcomes, Prostate-specific Antigen Response, and Tolerance in First and Later Lines of Enzalutamide Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Real-World Experience in Hong Kong, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(5):402-412.e.1
<i>Rodriguez 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Nie wszyscy chorzy byli leczeni octanem abirateronu przed enzalutamidem. W badaniu 70% chorych było uprzednio leczonych octanem abirateronu.	Rodriguez-Vida A., Bianchini D., Van Hemelrijck M. i in., Is there an antiandrogen withdrawal syndrome with enzalutamide?, BJU Int 2015:373-380
<i>Schrader 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Kryterium włączenia do badania stanowił brak przerzutów, przy czym populację wnioskowaną stanowią chorzy na mCRPC.	Schrader A.J., Boegemann M., Ohlmann C.H. i in., Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone, Eur Urol 2014, 65(1):30-6
<i>Smith 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Analiza post-hoc do badania COU-AA-302, w którym chorych zrandomizowano do grupy PLC i ABI. Brak wyników	Smith M.R., Saad F., Rathkopf D.E. i in., Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla wnioskowanej populacji chorych.	Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302, Eur Urol 2017, 72(1):10-13
<i>Suzman 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu uczestniczyli chorzy stosujący enzalutamid po niepowodzeniu terapii octanem abirateronu, natomiast populację wnioskowaną stanowią chorzy wcześniej leczeni zarówno octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Suzman D.L., Luber B., Schweizer M.T. i in., Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone, Prostate 2014, 74(13):1278-1285
<i>Terada 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na CRPC wcześniej nieleczonej docetakselem.	Terada N., Maughan B.L., Akamatsu S. i in., Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration, Int J Urol 2017, 24(6):441-448
<i>Thomson 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Komentarz do badania.	Thomson D., Charnley N., Parikh O., Enzalutamide after Failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer, Eur J Cancer 2014, 50(5):1040-1
<i>Wallis 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu nie wyodrębniono wyników dot. stosowania ENZ we wnioskowanej populacji, czyli chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu jak i docetakselem (w dowolnej kolejności).	Wallis C.J.D., Satkunasivam R., Saskin R. i in., Population-based Analysis of Treatment Toxicity Among Men With Castration-resistant Prostate Cancer: A Phase IV Study, Urology 2018, 113:138-145

Tabela 110.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Publikacje pierwotne			
<i>Aggarwal 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Aggarwal R., Halabi S., Kelly W.K. i in., The effect of prior androgen synthesis inhibition on outcomes of subsequent therapy with docetaxel in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: results from a retrospective analysis of a randomized phase 3 clinical trial (CALGB 90401) (Alliance), Cancer 2013, 119(20):3636-43
<i>Aggarwal 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a	Aggarwal R., Harris A., Formaker C. i in., Response to subsequent docetaxel in a patient cohort with metastatic castration-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	resistant prostate cancer after abiraterone acetate treatment, Clin Genitourin Cancer 2014, 12(5):e167-72
<i>Azad 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	Azad A.A., Leibowitz-Amit R., Eigel B.J. i in., A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer, Prostate 2014, 74(15):1544-50
<i>Azad 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. Wyniki przedstawione z podziałem na podgrupy w zależności od wyniku w skali ECOG (ECOG 0–1 lub ECOG ≥ 2).	Azad A.A., Eigel B.J., Leibowitz-Amit R. i in., Outcomes with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have poor performance status, Eur Urol 2015, 67(3):441-7
<i>Bellmunt 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Analiza post-hoc dla COU-AA-301 w podgrupach chorych wyobrzeźnionych ze względu na wcześniejszą terapię hormonalną.	Bellmunt J., Kheoh T., Yu M.K. i in., Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies, Eur Urol 2016, 69(5):924-32
<i>Bianchini 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu, do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Bianchini D., Lorente D., Rodriguez-Vida A. i in., Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone, Eur J Cancer 2014, 50(1):78-84
<i>Caffo 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak informacji o częstości przerzutów wśród chorych na początku badania, co uniemożliwia weryfikację czy populacja odpowiada populacji wnioskowanej.	Caffo O., Vecchia A., Maines F. i in., Potential value of rapid prostate-specific antigen decline in identifying primary resistance to abiraterone acetate and enzalutamide, Future Oncol 2014, 10(6):985-93

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Caffo 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. i in., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study, Eur Urol 2015, 68(1):147-53
<i>Cella 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu, do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Cella D., Traina S., Li T. i in., Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302, Ann Oncol 2018, 29(2):392-397
<i>Chang 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	W grupie chorych leczonych octanem abirateronu po uprzedniej terapii docetakselu 11 (17,2%) chorych stosowało wcześniej także enzalutamid.	Chang L.W., Hung S.C., Wang S.S. i in., Abiraterone Acetate and Enzalutamide: Similar Efficacy in Treating Post Docetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Single Center Experience, Anticancer Res 2019, 39(7):3901-3908
<i>Conteduca 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. Wyniki zostały przedstawione w podgrupie chorych z brakiem lub z przerzutami do narządów wewnętrznych.	Conteduca V., Caffo O., Fratino L. i in., Impact of visceral metastases on outcome to abiraterone after docetaxel in castration-resistant prostate cancer patients, Future Oncol 2015, 11(21):2881-91
<i>Danila 2010</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Danila D.C., Morris M.J., de Bono J.S. i in., Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer, J Clin Oncol 2010, 28(9):1496-501
<i>Davies 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Davies R.S., Smith C., Lester J.F., Third-line Enzalutamide Following Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer, Anticancer Res 2016, 36(4):1799-803
<i>de Bono 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od	de Bono J.S., Smith M.R., Saad F. i in., Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302, Eur Urol 2017, 71(4):656-664

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	
<i>de Wit 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	de Wit R., de Bono J., Sternbeg C.N. i in., Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, <i>New England Journal of medicine</i> 2019, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 381(26):2506-2518
<i>Ferraldeschi 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	W publikacji przedstawiono wyniki związane z utratą ekspresji białka PTEN.	Ferraldeschi R., Rodrigues D.N., Riisnaes R. i in., PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate, <i>Eur Urol</i> 2015, 67(4):795-802
<i>Fizazi 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Publikacja do badania COU-AA-301, w której przedstawiono wyniki z podziałem na podgrupy w zależności od wyniku w skali Gleason.	Fizazi K., Flaig T.W., Stöckle M. i in., Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials, <i>Ann Oncol</i> 2016, 27(4):699-705
<i>Goodman Jr 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Analiza eksploracyjna do badania COU-AA-301 przeprowadzona w podgrupie chorych z brakiem lub chorobą narządów wewnętrznych. Brak wyników dla populacji ogólnej.	Goodman Jr O.B., Flaig T.W., Molina A. i in., Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2014, 17(1):34-9
<i>Harland 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania COU-AA-301, w której analizowano punkty końcowe związane z oceną jakości życia według kwestionariusza FACT-P. Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetaksem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Harland S., Staffurth J., Molina A. i in., Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy, <i>Eur J Cancer</i> 2013, 49(17):3648-57
<i>Höfner 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany OS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetaksem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których	Höfner T., Vallet S., Hadaschik B.A. i in., Docetaxel followed by abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and predictive parameters in a large single center cohort, <i>World J Urol</i> 2015, 33(6):833-9

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dostępne były mediany OS i PFS.	
<i>Houédé 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Houédé N., Beuzebec P., Gourgou S. i in., Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France, BMC Cancer 2015, 15(222):1-9
<i>Kim 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. Wyniki przedstawione z podziałem na podgrupy w zależności od czasu trwania terapii ADT (<35 mies. lub ≥35 mies.) oraz wyniku w skali ECOG (ECOG 0–1 lub ECOG≥2).	Kim K.B., Jo J.K., Ahn S. i in., Clinical effect of abiraterone acetate in Korean patients with metastatic castration-resistant prostate cancer according to duration of androgen deprivation therapy, Korean J Urol 2015, 56(8):580-6
<i>Kluetz 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Kluetz P.G., Yang-Min N., Maher V.E. i in., Abiraterone acetate in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: u.S. Food and Drug Administration drug approval summary, Clin Cancer Res 2013, 19(24):6650-6
<i>Kwak 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Kwak C., Wu T.T.L., Lee H.M. i in., Abiraterone acetate and prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer failing androgen deprivation and docetaxel-based chemotherapy: a phase II bridging study in Korean and Taiwanese patients, Int J Urol 2014, 21(12):1239-44
<i>Logothetis 2012</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania COU-AA-301, w której analizowano punkty końcowe związane ze zdarzeniami kostnymi i kwestionariuszem dot. bólu BPI-SF. Brak wskazanych punktów końcowych w badaniach dla interwencji badanej uniemożliwia zestawienie wyników.	Logothetis C.J., Basch E., Molina A. i in., Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial, Lancet Oncol 2012, 13:1210-17
<i>Loriot 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki leczenia octanem abirateronu, po niepowodzeniu leczenia enzalutamidem wśród chorych, którzy stosowali wcześniej docetaksel. Brak	Loriot Y., Bianchini D., Ileana E. i in., Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100), Ann Oncol 2013, 24(7):1807-1812

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi. (tj. DOC → ABI).	
<i>Maines 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w szczególnej populacji tj. chorych po 80 r. ż.	Maines F., Caffo O., De Giorgi U. i in., Safety and Clinical Outcomes of Abiraterone Acetate After Docetaxel in Octogenarians With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the Italian Compassionate Use Named Patient Programme, Clin Genitourin Cancer 2016, 14(1):48-55
<i>Maughan 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki DOC → ABI. W badaniu przedstawiono złożony PFS mierzony od rozpoczęcia pierwszej terapii do czasu radiologicznej lub klinicznej progresji choroby podczas stosowania kolejnej terapii, czyli sumę PFS1 i PFS2, które odpowiadają kolejno progresji podczas pierwszej terapii oraz drugiej terapii.	Maughan B.L., Xhou X.C., Suzman D.L. i in., Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer, Prostate 2015, 75(15):1814-20
<i>Mezynski 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	Mezynski J., Pezaro C., Bianchini D. i in., Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance?, Ann Oncol 2012, 23(11):2943-2947
<i>Miyake 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	Miyake H., Matsushita Y., Tamura K. i in., Impact of prior androgen receptor-axis-targeted agents on the clinical activity of subsequent docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparative assessment between abiraterone acetate and enzalutamide, Med Oncol 2017, 34(12):200

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Miyake 2017a</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Miyake H., Hara T., Tamura K. i in., Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2017, 15(4):e591-e597
<i>Miyake 2017b</i>	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki dla chorych leczonych terapią antyandrogenową (ABI lub ENZ) po leczeniu docetakselem. Nie wyodrębniono wyników dla ścieżki odpowiadającej komparatorowi.	Miyake H., Hara T., Ozono S., Fujisawa M., Impact of Prior Use of an Androgen Receptor-Axis-Targeted (ARAT) Agent With or Without Subsequent Taxane Therapy on the Efficacy of Another ARAT Agent in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2017, 15(2):e217-e222
<i>Miyake 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	Miyake H., Matsushita Y., Tamura K. i in., No significant impact of response to prior androgen receptor-axis-targeted agents on the efficacy of subsequent docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, Int J Clin Oncol 2018, 23(3):576-583
<i>Miyake 2018a</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.	Miyake H., Sugiyama T., Aki R. i in., Comparison of Alternative Androgen Receptor-axis-targeted Agent (ARATA) and Docetaxel as Second-line Therapy for Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Progression After Initial ARATA in Real-world Clinical Practice in Japan, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(3):219-225
<i>Mulders 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Analiza post-hoc do badania COU-AA-301. Wyniki zostało przedstawione w dwóch podgrupach chorych ze względu na wiek (<75 r.ż. oraz ≥75 r.ż.). Brak wyników dla populacji ogólnej.	Mulders P.F.A., Molina A., Marberger M. i in., Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy, Eur Urol 2014, 65(5):875-83
<i>Nadal 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki odpowiadającej komparatorowi.	Nadal R., Zhang Z., Ragman H. i in., Clinical activity of enzalutamide in Docetaxel-naive and Docetaxel-pretreated

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Prostate</i> 2014, 74(15):1560-9
Noonan 2013	Niewłaściwa populacja.	W badaniu przedstawiono wyniki leczenia octanem abirateronu, po niepowodzeniu leczenia enzalutamidem wśród chorych, którzy stosowali wcześniej docetaksel. Brak ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi. (tj. DOC → ABI).	Noonan K.L., North S., Bitting R.L. i in., Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide, <i>Ann Oncol</i> 2013, 24(7):1802-1807
Oh 2017	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Oh W.K., Miao R., Vekeman F. i in., Patient characteristics and overall survival in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer in the community setting, <i>Med. Oncol</i> 2017, 34(9):160
Omlin 2013	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Omlin A., Pezaro C.J., Zaidi S. i in., Antitumour activity of abiraterone and diethylstilboestrol when administered sequentially to men with castration-resistant prostate cancer, <i>Br J Cancer</i> 2013, 109(5):1079-84
Ramalingam 2017	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki leczenia ABI w podgrupie chorych rasy białej i czarnej. Odsetek chorych z przerzutami dla wskazanych podgrup wyniósł odpowiednio: 75,5% i 81,1%. Ponadto jedynie ok. 35% chorych w każdej z podgrup było wcześniej leczonych docetakselem.	Ramalingam S., Humeniuk M.S., Hu R. i in., Prostate-specific antigen response in black and white patients treated with abiraterone acetate for metastatic castrate-resistant prostate cancer, <i>Urol Oncol</i> 2017, 35(6):418-424
Rathkopf 2014	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. i in., Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302), <i>Eur Urol</i> 2014, 66(5):815-25
Reid 2010	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio	Reid A.H.M., Attard G., Danila D.C. i in., Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	abiraterone acetate, J Clin Oncol 2010, 28(9):1489-95
<i>Rescigno 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Wartość mediany OS przedstawiono wyłącznie w podgrupie chorych z lub brakiem odpowiedzi. Ponadto brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Rescigno P., Lorente D., Bianchini D. i in., Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, Eur Urol 2016, 70(5):724-731
<i>Ryan 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania COU-AA-301, w której przedstawiono wyniki OS w funkcji początkowego stężenia testosteronu oraz statusu stężenia androgenów. Natomiast przytoczone w publikacji wyniki dla populacji ogólnej (tj. OS, PFS) zostały opublikowane w innym źródle i tj. Fizazi 2012.	Ryan C.J., Molina A., Li J. i in., Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial, J Clin Oncol 2013, 31(22):2791-8
<i>Ryan 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania COU-AA-301. W publikacji analizowano punkty końcowe związane ze stężeniem androgenów w surowicy, związkiem pomiędzy niewykrywalnymi androgenami a redukcją PSA, a także wartością PSA w podgrupach chorych z niewykrywalnym i wykrywalnym poziomem androgenów.	Ryan C.J., Peng W., Kheoh T. i in., Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate, Prostate Cancer Prostatic Dis 2014, 17(2):192-8
<i>Scher 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania COU-AA-301, w której przedstawiono m.in. wyniki dot. stężenia komórek CTCs wśród chorych oraz ważne wskaźniki będące miarą zgodności pomiędzy przeżywalnością chorych a biomarkerem.	Scher H.I., Heller G., Molina A. i in., Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer, J Clin Oncol 2015, 33(12):1348-55
<i>Schweizer 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych	Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H. i in., The influence of prior abiraterone treatment

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.</p>	<p>on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer, Eur Urol 2014, 66(4):646-52</p>
<p><i>Sternberg 2013</i></p>	<p>Niewłaściwe punkty końcowe.</p>	<p>Publikacja do badania COU-AA-301, w której analizowano punkty końcowe związane z oceną zmęczenia wg kwestionariusza BFI. Brak mediany OS i PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.</p>	<p>Sternberg C.N., Molina A., North S. i in., Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy, Ann Oncol 2013, 24(4):1017-25</p>
<p><i>Sun 2016</i></p>	<p>Niewłaściwe punkty końcowe.</p>	<p>Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetakselem i octanem abirateronu, do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.</p>	<p>Sun Y., Zou Q., Sun Z. i in., Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study, Int J Urol 2016, 23(5):404-11</p>
<p><i>Suzman 2014</i></p>	<p>Niewłaściwa populacja.</p>	<p>Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetakselem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC → ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.</p>	<p>Suzman D.L., Lubner B., Schweizer M.T. i in., Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone, Prostate 2014, 74(13):1278-85</p>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Teply 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Teply B.A., Lubner B., Denmeade S.R., Antonarakis E.S., The influence of prednisone on the efficacy of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2016, 19(1):72-8
<i>Thomsen 2014</i>	Niewłaściwa populacja.	Brak wyników dla ścieżki leczenia odpowiadającej komparatorowi.	Thomsen F.B., Røder M.A., Rathenborg P. i in., Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate, <i>Scand J Urol</i> 2014, 48(3):268-75
<i>Thomson 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	List do edytora.	Thomson D., Charnley N., Parikh O., Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer, <i>Eur J Cancer</i> 2014, 50(5):1040-1
<i>Van Praet 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetaksem i octanem abirateronu, do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Van Praet C., Rottey S., Van Hende F. i in., Abiraterone acetate post-docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in the Belgian compassionate use program, <i>Urol Oncol</i> 2016, 34(6):254.e13-254.e13
<i>Verzoni 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne oceniające skuteczność terapii octanem abirateronu. Nie wszyscy chorzy byli leczeni chemioterapią (86% chorych biorących udział w badaniu była leczona chemioterapią).	Verzoni E., De Giorgi U., Derosa L. i in., Predictors of long-term response to abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective cohort study, <i>Oncotarget</i> 2016, 7(26):40085-40094
<i>Wu 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Brak mediany PFS dla ścieżki leczenia DOC → ABI. Ze względu na brak badań dla BSC w populacji chorych leczonych uprzednio docetaksem i octanem abirateronu, do analizy włączano badania dla ścieżki DOC → ABI, dla których dostępne były mediany OS i PFS.	Wu T., Wu H.C., Ou Y.C. i in., The efficacy of abiraterone acetate in treating Taiwanese chemo-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer patients, <i>Urological Science</i> 2016, 27:218-222
<i>Zhang 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie przeprowadzone w populacji chorych leczonych octanem abirateronu, a następnie docetaksem (ABI → DOC). W ramach przeglądu systematycznego dla enzalutamidu odnaleziono badania dla ścieżki DOC	Zhang T., Dhawan M.S., Healy P. i in., Exploring the Clinical Benefit of Docetaxel or Enzalutamide After Disease Progression During Abiraterone Acetate and Prednisone Treatment in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2015, 13(4):392-399

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>→ABI → ENZ. Odstąpiono od porównywania ścieżki leczenia DOC → ABI → ENZ z chorymi leczonymi sekwencją ABI → DOC, ze względu na heterogeniczność danych początkowych.</p>	

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 35.
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 36.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		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 Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo 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 Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo 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 obniżyć 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 37.
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?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 38.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 39.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	 (max. ****)

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 40.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
..... (max. **)		
Punkt końcowy		
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*
	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	
..... (max. ***)		

Tabela 41.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
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"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
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"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
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"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
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"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
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"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 42.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ 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;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 45.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ 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"> • 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 	Tak: 3 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: 7.3, 7.4
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: 3.4.3, 3.5.4
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, 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: 7.7 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: 7.7