

Analiza Kliniczna

Erleada[®] (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgeno-
wej [REDACTED]

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 kwietnia 2021 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

[REDACTED]

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	27
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa	28
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	28
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	29
2.5 Analiza statystyczna.....	29
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	47
5 Apalutamid + ADT versus placebo + ADT – badania z randomizacją	49
5.1 Opis metodyki włączonych badań	49
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	56
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>TITAN</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzną.....	60
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	64
5.4 Skuteczność kliniczna.....	68
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	70
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	76
5.4.3 Dodatkowe punkty końcowe.....	81

5.4.3.1	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC)	81
5.4.3.2	Czas do pogorszenia bólu	83
5.4.3.3	Czas do przewlekłego stosowania opioidów.....	84
5.4.3.4	Czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE)	84
5.4.3.1	Czas do oporności na kastrację.....	85
5.4.4	Eksploracyjne punkty końcowe	85
5.4.4.1	Czas do progresji PSA (TTPP)	86
5.4.4.2	Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	87
5.4.4.3	Czas do objawowej miejscowej progresji choroby	88
5.4.5	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (<i>patient-reported outcomes</i>)	88
5.4.5.1	PROs – zmiana wyników oceny w trakcie badania.....	91
5.4.5.1.1	Punkty dotyczące oceny bólu	93
5.4.5.1.2	Punkty dotyczące oceny zmęczenia – kwestionariusz BFI	94
5.4.5.1.3	Punkty dotyczące oceny jakości życia – kwestionariusz FACT-P i EQ-5D-5L	94
5.4.5.2	Wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”	95
5.4.5.2.1	Czas do pogorszenia bólu	96
5.4.5.2.2	Czas do progresji największej intensywności bólu	97
5.4.5.2.3	Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta.....	97
5.4.5.2.4	Czas do progresji średniej wartości nasilenia bólu.....	98
5.4.5.2.5	Czas do progresji intensywności zmęczenia	99
5.4.5.2.6	Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta.....	100
5.4.5.2.7	Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL)	100
5.4.5.2.8	Analiza <i>post-hoc</i> z użyciem modelu ryzyk konkurujących dla poszczególnych punktów końcowych.....	104
5.5	Bezpieczeństwo	105
5.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	105
5.5.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	106
5.5.3	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	108
5.5.4	Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do trwałego przerwania terapii	110
5.5.5	Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do redukcji dawki leku	115

5.5.6	Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do czasowego przerwania terapii	117
5.5.7	Zgony.....	128
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	130
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	134
8	Badania w toku.....	136
9	Wyniki	138
10	Dyskusja	149
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	154
12	Wnioski końcowe	156
13	Załączniki.....	157
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	157
13.1.1	Narzędzie ROB2	157
13.1.2	Skala Jadad.....	162
13.1.3	Skala AMSTAR 2	162
13.1.4	Skala Gleasona	169
13.1.5	Skala BPI.....	169
13.1.6	Skala BFI.....	170
13.1.7	Skala FACT-P.....	170
13.1.8	Skala EQ-5D-5L.....	171
13.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	172
13.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	175
13.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 175	
13.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	176
13.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	178
13.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	181
13.8	Szczegółowe wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>TITAN</i>	182
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	188
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	196

Spis Tabel	197
Spis Wykresów	201
Piśmiennictwo	202

Wykaz skrótów

AAP	Octan abirateronu + prednizolon
ADRs	Działania niepożądane leków (z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
ADT	Terapia supresji androgenowej (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ALT, ALT, ALT lub GPT, z ang. <i>Glutamic Pyruvic Transferase</i>)
AMSTAR	<i>Assessing The Methodological Quality Of Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARAT	Terapia ukierunkowana na szlak receptora androgenowego (z ang. <i>Androgen Receptor Axis Targeted Therapies</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, (AST, AST, z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUA	<i>American Urological Association</i>
bd.	Brak danych
BFI	Przeglądowy Kwestionariusz Zmęczenia (z ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i>)
BPI	Skala służąca do oceny nasilenia bólu pacjenta (z ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)
BPI-SF	Skala służąca do oceny nasilenia bólu pacjenta na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (z ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CSPC	Rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
CSR	Raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CT	Tomografia komputerowa
ctDNA	Krążące DNA nowotworowe (z ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
DES	Dietylostilbestrol
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOC	Docetaksel
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)

EMUC	<i>European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers</i>
ENZ	Enzalutamid
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EWB	Ocena dobrostanu emocjonalnego (z ang. <i>Emotional Well-Being</i>)
FACT	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>)
FACT-P	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FAPSI-8	Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>FACT prostate symptom index-8</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFS	Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (z ang. <i>Failure-Free Survival</i>)
GGN	Górna granica normy
GnRH	Gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSPC	Rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	<i>Health Utility Index</i>
IPCW	Metoda IPCW (z ang. <i>Inverse Probability Censoring Weighted</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, IQR (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
mCSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
mCSPS	Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mHSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)

mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
nmCRPC	Nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBO	Placebo
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PCS	Skala związana z symptomami choroby (z ang. <i>Prostate Cancer Symptoms</i>)
PCWG2	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, metodyki (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PRS	Skala związana z bólem choroby (z ang. <i>Pain-Related Score</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	<i>Risk-Of-Bias</i>

ROB2	Narzędzie Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (<i>bias</i>) dla określonych punktów końcowych badania (z ang. <i>Risk Of Bias</i>)
ROBINS	<i>Risk Of Bias in Non-randomized Studies</i>
rPFS	Przeżycie bez progresji choroby ocenianej w badaniu radiograficznym (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RT	Radioterapia
RTG	rentgen
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SUCRA	<i>The Surface Under The Cumulative Ranking Curve</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów
TOI	Suma punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz domeny FACT-P, specyficznej dla danego nowotworu (<i>Trial Outcome Index</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
TSRE	Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (z ang. <i>Time To Skeletal-Related Event</i>)
TTIC	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (z ang. <i>Time To Initiation Of Cytotoxic Chemotherapy</i>)
TTPP	Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)
UE/EU	Unia Europejska (z ang. <i>European Union</i>)
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu (APA) – Erleada® w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i

metaanaliz) dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii apalutamidem w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (APA+ADT) włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**

[REDACTED]

- wiek powyżej 18. roku życia.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Apalutamid (APA) – 240 mg/d doustnie z terapią supresji androgenowej (ADT);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** terapia supresji androgenowej (ADT) (+/- placebo celem zaślepienia apalutamidu);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcomes*):**
 - Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*);
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*);
 - Czas do pogorszenia bólu (ang. *time to pain progression*);
 - Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. *time to chronic opioid use*);
 - Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. *time to skeletal-related event*);
 - Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*);
 - Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2);
 - Czas do progresji objawowej progresji miejscowej (ang. *time to symptomatic local progression*);
 - Jakości życia zależna od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*);
 - Bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań pełnotekstowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także wyniki opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 15 opracowań wtórnych, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania. Uwzględniały one badanie *TITAN* prowadzone u pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem prostaty, które zostało opublikowane w dwóch publikacjach – *Chi 2019*, zawierającą opis i główne wyniki próby oraz *Agarwal 2019*, w której podsumowano wyniki oceny jakości życia, nie przedstawiono w nich nowych, nieopublikowanych danych. Wskazywano na istotne zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) lub samego zgonu (OS) wśród chorych leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią supresji androgenowej, w porównaniu do samej terapii supresji androgenowej. W przeglądach podkreślano również istotne wydłużenie czasu do konieczności zastosowania chemioterapii, a także czasu do kolejnej progresji, przy utrzymaniu jakości życia leczonych chorych. Wskazywano również na akceptowany profil bezpieczeństwa apalutamidu (w badaniu *TITAN* nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia

jakichkolwiek AEs, ciężkich AEs, a także przerwania leczenia z powodu AEs czy też zgonu z powodu AEs), wskazując na najczęściej obserwowane zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypki. Terapia apalutamidem skojarzonym z ADT była podobnie skuteczna, jak inne leki ARAT (*androgen receptor-axis-targeted therapies*), natomiast istotnie lepsze wyniki stwierdzano w porównaniu z ADT, oraz, w przypadku PFS, z docetakselmem. W porównaniu z pozostałymi terapiami skojarzonymi z ADT stosowanymi w leczeniu raka prostaty, apalutamid (według przeglądu *Chen 2020*) może być związany ze wzrostem ryzyka złamań (choć w porównaniu z terapią ADT w ramach badania *TITAN*, nie stwierdzono istotnych różnic dla tego AEs), z kolei ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak niedokrwistość czy nadciśnienie tętnicze wydaje się bardziej związane z innymi terapiami ARAT.

Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo (PBO) – *TITAN*, opisane w publikacjach *Chi 2019* (publikacja główna, opisująca wyniki uzyskane podczas pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego; do publikacji załączono dodatkowo na stronie czasopisma *New England Journal of Medicine* suplement oraz protokół badania z planem analizy statystycznej) oraz *Agarwal 2019* (publikacja opisująca wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta). Wykorzystano również informacje z doniesień konferencyjnych *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następnego leczenia w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z

chorobą wysokiego i niskiego ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS). [REDACTED]

Badanie prowadzone było w 260 ośrodkach z 23 krajów, w tym w Polsce. Oceniano w nim wyższość terapii apalutamidem (APA), podawanym w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (APA+ADT), nad placebo (również w skojarzeniu z ADT). Badanie było stosunkowo liczne – randomizacji (w stosunku 1:1) poddano ogółem 1052 chorych (525 w grupie APA+ADT oraz 527 w grupie PBO+ADT), i stanowiły one populację, w której oceniano skuteczność leczenia (populacja ITT, z ang. *intent-to-treat*). Populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 1051 chorych, 524 vs 527, APA+ADT vs PBO+ADT).

Do badania *TITAN* włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z gruczolakorakiem gruczołu krokowego z udokumentowaną obecnością co najmniej jednego przerzutu do kości w badaniu scyntygraficznym, z lub bez przerzutów do narządów mięszzowych lub zajęciem węzłów chłonnych, otrzymujący terapię supresji androgenowej. Wymagany był również stan pacjenta określony według kryteriów ECOG na 0 lub 1 (przed zmianą protokołu włączano ECOG 0-2). Chorzy musieli być hormonowrażliwi, tj. w czasie progresji choroby nie otrzymywali terapii supresji androgenowej. Określone były również kryteria związane z wcześniejszym leczeniem pacjenta, pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli docetakselu w leczeniu choroby przerzutowej, bez cech progresji w trakcie leczenia lub przed

randomizacją, ADT przez nie więcej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej lub nie więcej niż 3 lata na etapie choroby zlokalizowanej, jeden kurs radioterapii lub leczenia chirurgicznego objawów związanych z chorobą przerzutową oraz inne leczenie miejscowe (tj. radioterapia lub prostatektomia) zakończone rok przed randomizacją.

[REDACTED]

[REDACTED]

Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu TITAN były zbliżone w porównywanych grupach. Byli oni w starszym wieku (mediana 68-69 lata, zakres od 45 do 94 lat) i charakteryzowali się dobrą sprawnością – większość (ponad 60%) uzyskała ocenę 0 według skali ECOG, oznaczającą brak upośledzenia sprawności. U około 67% chorych rak gruczołu krokowego cechował się niskim zróżnicowaniem, ocenionym w skali Gleasona na > 7. Połowa pacjentów miała w momencie włączenia

do badania przerzuty ograniczone wyłącznie do kości, często występowały też przerzuty do węzłów chłonnych (ok. 40%). [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu dopuszczano wcześniejsze stosowanie docetakselu, jednak taką terapię otrzymywało tylko około 10% chorych (mediana liczby zastosowanych cykli docetakselu wyniosła 6). U kilkunastu procent chorych na etapie wczesnego raka prostaty była stosowana wcześniejsza terapia w formie prostatektomii lub radioterapii.

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna

W badaniu TITAN zaprezentowano wyniki dla pierwszej analizy *interim*, data odcięcia danych: 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 22,7 miesiąca (IQR: 19,4; 25,8). Mediana czasu otrzymywania leczenia zgodnie z protokołem wynosiła 20,5 miesiąca (IQR: 14,9; 24,7) w grupie APA+ADT oraz 18,3 miesiąca (IQR: 10,3; 22,9) w grupie PBO+ADT. Ponadto odnaleziono doniesienie konferencyjne *Chi*

2021 przedstawiające informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy (końcowa analiza OS). Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem. W tym dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 39,3 miesiąca w grupie APA+ADT, 20,2 miesiąca w całej grupie placebo i 15,4 miesiąca w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie APA+ADT z grupy kontrolnej.

W badaniu zastosowano **hierarchiczną strategię testowania**, po uzyskaniu istotnych statystycznie wyników dla głównych punktów końcowych, dodatkowe punkty końcowe testowano według nadanej im wagi, w kolejności od najwyższej wagi do najniższej.

➤ Główne punkty końcowe

Przeżycie całkowite (OS). W analizie *interim* w grupie APA+ADT odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy kontrolnej PBO+ADT: 15,8% vs 22,2% i leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005. W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek 24-miesięcznego przeżycia całkowitego był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W grupie APA+ADT odnotowano 25,5% zdarzeń progresji radiologicznej lub zgonów, natomiast w grupie kontrolnej PBO+ADT – 43,8%. Leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem o 52% ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu do kontroli: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,1 miesiące (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.

➤ Dodatkowe punkty końcowe

Leczenie apalutamidem w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z ADT) prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia **czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej**

(TTIC): HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), $p < 0,0001$. Mediany TTIC nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, a 24-miesięczne TTIC wyniosło 91% vs 78%, odpowiednio dla APA+ADT vs PBO+ADT.

Mediany **czasu do pogorszenia bólu** w obu grupach nie zostały osiągnięte. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami APA+ADT vs PBO+ADT w ryzyku pogorszenia bólu: HR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05), $p = 0,12$.

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla danego punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane.

Mediany **czasu do przewlekłego stosowania opioidów** w obu grupach nie zostały osiągnięte. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego oszacowane dla grupy APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT wyniosło: HR = 0,77 (95% CI: 0,54; 1,11); przedziały ufności wskazują na brak istotności statystycznej.

Mediany **czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE)** w obu grupach nie zostały osiągnięte. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego oszacowane dla grupy APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT wyniosło: HR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,15); przedziały ufności wskazują na brak istotności statystycznej.

Mediana **czasu do wystąpienia oporności na kastrację** (radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych – w zależności co wystąpiło pierwsze) nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 11,4 miesiąca. Ryzyko wystąpienia oporności na kastrację było znamienne mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli: HR = 0,34, $p < 0,0001$.

➤ Eksploracyjne punkty końcowe

Autorzy zaznaczyli, że dodatkowa ocena stanowi analizę eksploracyjną i nie zakładano osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej dla żadnego z poniższych punktów.

Czas do progresji PSA (TTPP), APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta vs 12,91 miesięcy, 24-mies. TTPP: 75% vs 36%, HR= 0,26 (95% CI: 0,21; 0,32), przedział ufności wskazuje na obecność istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść apalutamidu.

Zmniejszenie stężenia PSA < 0,2 ng/ml (spadek stężenia PSA poniżej progu wykrywalności, wzrost stężenia PSA jest czynnikiem świadczącym o ponownym rozwoju choroby) APA+ADT vs PBO+ADT – 68,4% vs 28,7%, RB = 2,39 (95% CI: 2,06; 2,76), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 3) – istotne statystycznie różnice na korzyść apalutamidu.

Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta w żadnej z grup, 24-mies. PFS2: 81% vs 72%, HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), przedział ufności wskazuje na obecność istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść apalutamidu. Podobne wyniki odnotowano w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące – HR = 0,66, $p < 0,0001$.

W doniesieniu konferencyjnym *Ozguroglu 2020* przedstawiono wyniki w podgrupach:

- chorzy z wysokim ryzykiem choroby (*high risk*): HR = 0,617 (95% CI: 0,441; 0,863), $p = 0,005$;
- chorzy z niskim ryzykiem choroby (*low risk*): HR = 0,693 (95% CI: 0,426; 1,124), $p = 0,1351$.

Czas do objawowej miejscowej progresji choroby, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta w żadnej z grup: HR = 1,20 (95% CI: 0,71; 2,02), przedział ufności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

➤ Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia zależną od zdrowia (HRQoL, z ang. *for Health-Related Quality of Life*) wykonano na podstawie punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*) – jej wyniki przedstawiono w publikacji *Agarwal 2019*. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wyniosła od 19,4 do 22,1 miesięcy. Ocena bólu i zmęczenia wykonywana odpowiednio za pomocą kwestionariuszy BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) oraz BFI (*Brief Fatigue Inventory*). Ocena jakości życia na podstawie wyników kwestionariuszy FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*).

Zmiana wyników oceny w trakcie badania, APA+ADT vs PBO+ADT:

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się statystycznie znacząco pomiędzy grupami.

- Progresja największej intensywności bólu: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,54; 0,40), $p = 0,7685$,
- Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,42; 0,28), $p = 0,6928$,
- Progresja intensywności zmęczenia: MD = 0,05 pkt. (95% CI: -0,39; 0,49), $p = 0,8225$,

- Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,02 (95% CI: -0,37; 0,33), p = 0,9101,
- Kwestionariusz FACT-P, wynik całkowity: MD = 1,77 pkt. (95% CI: -1,80; 5,34), p = 0,3313.

Również dla poszczególnych składowych kwestionariusza (ogólna ocena funkcjonalna terapii raka [FACT-G], dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny/rodzinny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego [PCS], wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

- Narzędzie EQ-5D-5L HUI: MD = 0,83 pkt. (95% CI: -0,38; 2,04), p = 0,1778; EQ-5D-5L VAS: MD = 0,14 pkt. (95% CI: -0,55; 0,83), p = 0,6897.

Wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”, APA+ADT vs PBO+ADT:

- Czas do pogorszenia bólu (ang. *time to pain progression*), Analiza główna (kwestionariusz BPI-SF), APA+ADT vs PBO+ADT: mediana nie osiągnięta w obu grupach, HR = 0,828 (0,653; 1,049), p = 0,12 – brak istotnych różnic między grupami.
Analiza wrażliwości – zgodna z wynikami analizy głównej.
- Czas do progresji największej intensywności bólu (ang. *time to pain intensity progression*), Analiza eksploracyjna

(kwestionariusz BPI-SF), APA+ADT vs PBO+ADT: mediana 19,09 mies. (95% CI: 11,04; NO) vs 11,99 mies. (95% CI: 8,28; 18,46), HR = 0,890 (0,747; 1,062), p = 0,20 – brak istotnych różnic między grupami.

Analiza wrażliwości – zgodna z wynikami analizy głównej.

- Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. *time to pain interference progression*), kwestionariusz BPI-SF, pyt. 9, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana czasu nie osiągnięta w obu grupach, HR = 0,895 (95% CI: 0,728; 1,100), p = 0,29.
- Czas do progresji średniego nasilenia bólu (ang. *time to average pain progression*), kwestionariusz BPI-SF, pyt. 3-6, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana 22,11 mies. (95% CI: 13,83; NO) vs 14,72 mies. (95% CI: 10,25; 22,05), HR = 0,878 (95% CI: 0,735; 1,049), p = 0,15.
- Czas do progresji intensywności zmęczenia (ang. *time to fatigue intensity progression*), kwestionariusz BFI, pyt. 3, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta vs 11,04 (95% CI: 8,28; 14,75), HR = 1,09 (95% CI: 0,88; 1,35), p = 0,44.
- Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. *fatigue interference progression*), APA+ADT vs PBO+ADT – mediana czasu nie osiągnięta w obu grupach, HR = 1,01 (95% CI: 0,81; 1,26), p = 0,93.
- Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL) (ang. *overall health-related quality of life degradation*) oceniano na podstawie formularzy FACT-P i EQ-5D-5L. W obu grupach wyniki we wszystkich ocenianych punktach były do siebie zbliżone, a podane przez autorów wartości HR i przedziały 95%

CI wskazują, że różnice nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

W obu analizowanych grupach AEs ogółem odnotowano u ponad 96% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic między APA+ADT vs PBO+ADT w częstości występowania AEs ogółem (96,8% vs 96,6%), AEs 3 lub 4 stopnia (42,2% vs 40,8%), jak i ciężkich AEs (19,8% vs 20,3%). U podobnego odsetka chorych w obu grupach stwierdzono także AEs prowadzące do zakończenia leczenia (8,0% vs 5,3%), jak i AEs prowadzące do zgonu (1,9% vs 3,0%).

Do **najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości** należały (odpowiednio w grupie APA+ADT vs PBO+ADT): uderzenia gorąca (22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%), nadciśnienie tętnicze (17,7% vs 15,6%), ból pleców (17,4% vs 19,4%). Z wyjątkiem uderzeń gorąca (por. niżej) częstość występowania tych AEs nie różniła się znamienne między grupami.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- uderzeń gorąca: 22,75 vs 16,3%, RR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,79), NNH = 16 (95% CI: 9; 62), p = 0,0095;
- świądu: 10,7% vs 4,6%, RR = 2,35 (95% CI: 1,48; 3,73), NNH = 17 (95% CI: 11; 34), p = 0,0003;
- wysypki uogólnionej: 6,5% vs 0,9%, RR = 6,84 (95% CI: 2,70; 17,35), NNH = 19 (95% CI: 13; 31), p < 0,0001;
- choroby niedokrwiennej serca: 4,4% vs 1,5%, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), NNH = 35 (95% CI: 21; 121), p = 0,0089.

Natomiast w grupie APA+ADT znamienne rzadziej w porównaniu do grupy PBO+ADT odnotowano:

- przyrost masy ciała: 10,3% vs 16,9%, RR = 0,61 (95% CI: 0,45; 0,84), NNT = 16 (95% CI: 10; 41), p = 0,0022;
- niedokrwistość: 9,2% vs 13,5%, RR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96), NNT = 24 (95% CI: 13; 204), p = 0,0287;
- ból kości: 6,5% vs 10,1%, RR = 0,65 (95% CI = 0,43; 0,98), NNT = 29 (95% CI: 15; 408), p = 0,0377.

Z kolei wśród zdarzeń o **nasileniu ≥ 3 stopnia** podczas terapii apalutamidem istotnie częściej obserwowano wysypkę uogólnioną, RR = 7,04 (95% CI: 1,61; 30,82), NNH = 44 (95% CI: 27; 123) p = 0,0096, natomiast znamienne rzadziej zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej we krwi RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,68), NNT = 48 (95% CI: 29; 152), p = 0,0137. W przypadku pozostałych AEs ≥ 3 stopnia ciężkości nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami.

Wśród **AEs specjalnego zainteresowania** istotne statystycznie różnice częstości odnotowano tylko dla wysypki i niedoczynności tarczycy ogółem, APA+ADT vs PBO+ADT:

- wysypka: 27,1% vs 8,5%, RR = 3,17 (95% CI: 2,32; 4,34), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001
- niedoczynność tarczycy: 6,5% vs 1,1%, RR = 5,70 (95% CI: 2,41; 13,46), NNH = 19 (95% CI: 14; 33), p < 0,0001.

Dla AEs specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami.

Ogółem **zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do**

zakończenia terapii odnotowano u kilku procent chorych: 8,0% vs 5,3%, odpowiednio w grupach APA+ADT vs PBO+ADT. Spośród takich zdarzeń, istotne statystycznie różnice między grupami raportowano tylko dla wysypki: 2,3% vs 0,2%, RR = 12,07 (95% CI: 1,57; 92,48), NNH = 48 (95% CI: 30; 131), p = 0,0165. TEAEs \geq 3 stopnia prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły odpowiednio u 5,0% i 4,2% chorych w tych grupach. Nie odnotowano znamienych różnic między grupami w częstości poszczególnych zdarzeń.

Podczas terapii apalutamidem ryzyko **redukcji dawki leku z powodu TEAEs** było istotnie, ponad 3-krotnie większe niż w grupie kontrolnej: 7,1% vs 2,1%, RR = 3,38 (95% CI: 1,74; 6,56), NNH = 21 (95% CI: 14; 41), p = 0,0003. Jedynym TEAEs, dla którego różnice między grupami były znamienne była wysypka, 5,3% vs 0,8%, RR = 7,04 (95% CI: 2,49; 19,93), NNH = 22 (95% CI: 16; 40), p = 0,0002. Podobnie było w przypadku **TEAEs \geq 3 stopnia prowadzących do redukcji dawki**: 3,6% vs 0,2% (APA+ADT vs PBO+ADT), RR = 19,11 (95% CI: 2,57; 142,22), NNH = 30 (95% CI: 20; 56), p = 0,0040; istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano tylko dla wysypki: 2,1% vs 0,2%, RR = 11,06 (95% CI: 1,43; 85,38), NNH = 53 (95% CI: 32; 160), p = 0,0211.

Również w przypadku **TEAEs prowadzących do czasowego przerwania terapii**, istotne statystycznie różnice między grupami (APA+ADT vs PBO+ADT) odnotowano dla TEAEs ogółem: 19,8% vs 12,0%, RR = 1,66 (95% CI: 1,24; 2,22), NNH = 13 (95% CI: 9; 29), p = 0,0006; a spośród nich znamienne różnice wykazano tylko dla wysypki: 8,85 (95% CI: 3,54; 22,14), NNH = 14 (95% CI: 11; 21), p < 0,0001.

W badaniu *TITAN* ogółem częstość **zgonów** nie różniła się znamienne między grupami, 3,4% vs

4,4% odpowiednio w grupach APA+ADT i PBO+ADT. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zgonów odpowiednio u 10 (1,9%) i 16 (3,0%) chorych. AEs najczęściej prowadzącym do zgonu była niewydolność oddechowa (0,2% vs 0,4% – łącznie 3 pacjentów). Częstość zgonów z poszczególnych przyczyn była podobna między badanymi grupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

Wnioski

Apalutamid, selektywny doustny inhibitor receptora androgenowego, dodany do terapii supresji androgenów u pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w porównaniu do samej ADT prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Wnioski te płyną z dużego, wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym odnotowano także w grupie apalutamidu znamienne opóźnienie progresji PSA, konieczności wdrożenia chemioterapii cytotoksycznej, wystąpienia oporności na kastrację (udokumentowana radiologiczna progresja choroby, progresja PSA lub zdarzenia kostne, w zależności co wystąpiło pierwsze) oraz drugiej progresji choroby (w trakcie kolejnej linii leczenia). Nie stwierdzono w trakcie trwania leczenia pogorszenia jakości życia, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny.

[Redacted text block]

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu (APA) – Erleada® w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 7 kwietnia 2021 r.):

- European Association of Urology Congress: lata 2016-2020;
- American Urological Association Annual Meeting: lata 2016-2020;
- American Association for Cancer Research Annual Meeting: lata 2016-2020;
- Canadian Urological Association Meeting: lata 2016-2020;
- Asia-Pacific Prostate Cancer Conference: lata 2016-2019;
- Medical Oncology Group of Australia Incorporated Annual Scientific Meeting, New Directions in Personalised Cancer Therapy: 2018 r.;
- Genitourinary Cancers Symposium: lata 2016-2021;
- ASCO Annual Meeting: 2016-2020;
- Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium: lata 2016-2020.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	apalutamide[nm] OR apalutamide[all]
2	'prostatic neoplasm'[mh] OR 'prostate cancer'[all]
3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
1	('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim
2	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/dm OR (prostate AND cancer)) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
1	apalutamide
2	[mh "prostatic neoplasms"] OR prostatic cancer
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 marca 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Apalutamid 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	[Redacted]	[Redacted]
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	[Redacted]	[Redacted]
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. <i>time to chronic opioid use</i>) • Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. <i>time to skeletal-related event</i>) • Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. <i>time to PSA progression</i>) • Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) • Czas do progresji objawowej progresji miejscowej (ang. <i>time to symptomatic local progression</i>) • Jakości życia zależna od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>) • Bezpieczeństwo 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadków • Doniesienia konferencyjne poprzedzające artykuł pełnotekstowy, nie zawierające nowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej • Doniesienia konferencyjne dotyczące prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu w docelowej populacji chorych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (D.S., W.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.5 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2020*).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano łącznie 498 opracowań wtórnych, które analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń. W wyniku tej analizy wybrano 35 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnych tekstów. Na tym etapie analizy wykluczono 20 rekordów, natomiast 15 spełniło kryteria włączenia i zostały opisane w ramach niniejszej analizy. Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Jakość odnalezionych przeglądów oceniono przy pomocy skali AMSTAR2 i pełny wynik tej oceny przedstawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny dla kluczowych pytań narzędzia AMSTAR2 (warunkujących końcową ocenę jakości) podsumowano natomiast w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Batra 2020</i>	-	+/-	-	+	nd	+	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Boukovała 2020</i>	-	-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Buonerba 2020</i>	-	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2020</i>	+/-	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ferro 2021</i>	-	+/-	+	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Hall 2020</i>	-	-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Hoy 2020</i>	-	+/-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Marandino 2020</i>	-	-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Marchioni 2020</i>	-	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>May 2019</i>	-	-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Myint 2020</i>	-	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Pyrgidis 2020</i>	-	+/-	-	-	nd	-	nd	Krytycznie niska wiarygodność

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Sathianathen 2020</i>	+/-	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2020</i>	+/-	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2021</i>	+	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność

W każdym z odnalezionych opracowań wtórnych przejrano przynajmniej 1 bazę danych, oraz w większości (poza opracowaniem *Batra 2020*) przedstawiono informacje odnośnie konfliktu interesów. Osiem opracowań przedstawiało wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą, natomiast w przypadku pozostałych przedstawiono wyniki odnalezionych badań jedynie w sposób opisowy. Procedury metaanaliz w uwzględnionych przeglądach systematycznych zostały przeprowadzone poprawnie, a w większości opracowań oceniano potencjalną heterogeniczność danych uwzględnionych w analizie. Każde z opisywanych opracowań otrzymało jednak ocenę krytycznie niskiej wiarygodności, z uwagi na niespełnienie więcej niż jednego z kluczowych aspektów oceny.

Wśród odnalezionych opracowań, w 7 podsumowano wyniki przeglądu jedynie w sposób opisowy, nie przeprowadzając metaanaliz: *Batra 2020*, *Boukovała 2020*, *Hall 2020*, *Hoy 2020*, *Marandino 2020*, *May 2019*, *Pyrgidis 2020*. Wśród tych przeglądów, opracowania *Boukovała 2020*, *Hoy 2020* oraz *May 2019* miały na celu bezpośrednio ocenę apalutamidu, natomiast w pozostałych przeprowadzono szerszą ocenę, w której apalutamid rozpatrywano jako jedną z opisywanych terapii. Opracowania najczęściej oceniały ogólną skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia, choć w trzech podano bardziej specyficzne cele: w przeglądach *Marandino 2020* oraz *Batra 2020* starano się ocenić wpływ terapii hormonalnej nowej generacji na funkcje poznawcze pacjentów z rakiem prostaty (dodatkowo w opracowaniu *Batra 2020* oceniono również wpływ leczenia na objawy depresji), natomiast w *Pyrgidis 2020* zwrócono szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia endokrynologicznych/metabolicznych zdarzeń niepożądanych, podczas leczenia terapiami ukierunkowanymi na elementy szlaku sygnałowego receptora androgenowego.

Informacje odnośnie tych przeglądów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Najważniejsze wnioski
<p>Batra 2020</p> <p>Ocena wpływu terapii hormonalnych nowej generacji na depresję oraz funkcje poznawcze u pacjentów z rakiem prostaty</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono ▪ <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazy Pubmed oraz Embase (wrzesień 2012 – wrzesień 2019) – wprowadzono ograniczenie językowe (uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim), dodatkowo przejrzano listy referencji odnalezionych badań ▪ <u>Interwencja:</u> leki celowane na elementy szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ARAT, ang. <i>androgen receptor axis-targeted</i>) w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami z tej grupy ▪ <u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty ▪ <u>Komparatory:</u> placebo lub inne leki z grupy ARAT ▪ <u>Punkty końcowe:</u> objawy depresji oraz parametry oceny funkcji poznawczych ▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania prospektywne, abstrakty doniesień konferencyjnych (w uzasadnionych przypadkach, przy braku innych dowodów), wykluczono opisy przypadków oraz opracowania wtórne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Agarwal 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ Autorzy przytoczyli jedynie HR dla oceny czasu do pogorszenia oceny FACT-P EWB (ocena dobrostanu emocjonalnego): HR = 0,918 (95% CI: 0,761; 1,107), APA vs PBO ▪ Według autorów, w świetle dostępnych danych, brak jest możliwości wiarygodnego wnioskowania o wpływie apalutamidu na funkcje poznawcze leczonych pacjentów
<p>Boukovała 2020</p> <p>Ogólna ocena apalutamidu jako leku stosowanego w leczeniu raka prostaty</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania:</u> opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazy Pubmed oraz clinicaltrials.gov ▪ Nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia ocenianych badań 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacje <i>Chi 2019, Agarwal 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ Podano, że w ramach badania <i>TITAN</i> odnotowano istotną statystycznie poprawę w radiologicznym PFS: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p < 0,001$ oraz w OS, HR = 0,67[^] (95% CI: 0,51; 0,89), $p = 0,005$, dla porównania apalutamidu dodanego do terapii ADT z samą terapią ADT ▪ Dodatkowo zaznaczono, że apalutamid wydłużył również czas do chemioterapii, czas do kolejnej progresji choroby, przy utrzymaniu dobrego poziomu jakości życia, w porównaniu z samą terapią ADT ▪ Profil bezpieczeństwa apalutamidu był dobry i w badaniu <i>TITAN</i> obserwowano podobną częstość zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich (<i>serious</i>), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, pomiędzy analizowanymi grupami

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Najważniejsze wnioski
<p>Hall 2020</p> <p>Ogólna ocena dostępnych terapii (stan na 31 grudnia 2019) w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na hormonoterapię</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: nie określono Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazę Pubmed do 31 grudnia 2019 roku Nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia ocenianych badań 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne Autorzy przytoczyli wyniki analizy OS z tego badania: w momencie przeprowadzenia analizy interim (po 24 miesiącach), OS wynosiło 82,4% w grupie apalutamidu oraz 73,5% w grupie kontrolnej, HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005
<p>Hoy 2020</p> <p>Ocena apalutamidu w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na hormonoterapię</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazy Pubmed, Embase oraz Medline do 24 sierpnia 2020 roku, przejrzano rejestry badań klinicznych, uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim Nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia ocenianych badań 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacje <i>Chi 2019, Agarwal 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne Przytoczone wyniki były zgodne z tymi raportowanymi w przeglądach systematycznych opisanych powyżej W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że apalutamid w skojarzeniu z ADT istotnie poprawia medianę przeżycia wolnego od progresji radiologicznej, medianę przeżycia całkowitego oraz medianę czasu do konieczności zastosowania chemioterapii w porównaniu z samą terapią ADT, przy utrzymaniu takiego samego poziomu jakości życia oraz podobnego profilu bezpieczeństwa
<p>Marandino 2020</p> <p>Ocena funkcji poznawczych pacjentów z rakiem prostaty leczonych terapiami hormonalnymi nowej generacji</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazę Pubmed, do czerwca 2020 roku, przejrzano referencje odnalezionych badań, dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych organizacji ASCO oraz ESMO (od 2010 roku) Interwencja: octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid, darolutamid Populacja: rak prostaty Rodzaj badania: badania z randomizacją, badania bez randomizacji (dodatkowa strategia wyszukiwania celowana na takie badania) 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacje <i>Chi 2019, Agarwal 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne Zaznaczono, że w badaniu <i>TITAN</i> uzyskano istotną poprawę w OS oraz radiologicznym PFS, ale nie podano szczegółów; zaznaczono, że w badaniu <i>TITAN</i> nie odnaleziono wyników oceny funkcji poznawczych uwzględnionych pacjentów Według autorów, w świetle dostępnych danych, brak jest możliwości wiarygodnego wnioskowania o wpływie apalutamidu na funkcje poznawcze leczonych pacjentów
<p>May 2019</p> <p>Ocena właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych apalutamidu, oraz jego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazę Pubmed do 19 czerwca 2019 roku, dodatkowo przejrzano ulotki informacyjne dla apalutamidu, oraz przejrzano abstrakty z doniesień konferencyjnych (organizacje ASCO oraz AUA) z 2019 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Najważniejsze wnioski
<p>skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu chorych z rakiem prostaty</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania:</u> opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<p>roku, a także rejestry prowadzonych badań klinicznych, opracowania przeglądowe oraz wytyczne leczenia raka prostaty</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia ocenianych badań 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przytoczone wyniki były zgodne z tymi raportowanymi w przeglądach systematycznych opisanych powyżej ▪ W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że w badaniu <i>TITAN</i> odnotowano korzystny efekt kliniczny apalutamidu wśród chorych z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na leczenie hormonalne – istotną poprawę radiologicznego PFS oraz OS względem samej terapii ADT; profil bezpieczeństwa leku był dobry, a obserwowane zdarzenia niepożądane łatwo podlegały kontroli; najczęściej obserwowano zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypki
<p>Pyrgidis 2020</p> <p>Ocena endokrynologicznych oraz metabolicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią lekami celowanymi na elementy szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ARAT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania:</u> nie określono ▪ <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy: przejrzano bazy Pubmed, Cochrane oraz Scopus, do sierpnia 2020 roku; dodatkowo przejrzano bazy badań w toku: EudraCT oraz clinicaltrials.gov, oraz istotne przeglądy aktualnych badań, przejrzano również referencje odnalezionych opracowań ▪ <u>Interwencja:</u> leki ukierunkowane na elementy szlaku sygnałowego receptora androgenowego (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid, darolutamid); wykluczono badania porównujące takie leki z chemioterapią lub z ADT pierwszej generacji, lub badania oceniające efekt innych terapii dodanych do terapii ARAT (np. bifosfoniany) ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z rakiem prostaty ▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania RCT prezentujące wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia endokrynologicznych lub metabolicznych zdarzeń niepożądanych; wykluczono badania na zwierzętach, próby I/II fazy, badania bez grupy kontrolnej lub badania obserwacyjne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ Podsumowanie oceny endokrynologicznych/metabolicznych zdarzeń niepożądanych dla apalutamidu wykonano na podstawie badań <i>TITAN</i> oraz <i>SPARTAN</i> ▪ Obserwowanymi endokrynologicznymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii apalutamidem były: niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała oraz wysypki skórne ▪ Autorzy zalecają monitorowanie poziomu TSH podczas terapii apalutamidem, z uwagi na często zgłaszane przypadki niedoczynności tarczycy, choć zaznaczono, że w żadnym z analizowanych badań zdarzenia niepożądane związane z niedoczynnością tarczycy w ciężkim stopniu nasilenia nie były obserwowane

[^] w publikacji podano wartość 0,76, którą uznano za błędną – w pozostałych przeglądach oraz w publikacji do badania *TITAN* raportowano zgodnie HR = 0,67, co sugeruje przestawienie cyfr w wyniku raportowanym w tym przeglądzie.

W większości odnalezionych przeglądów bez metaanaliz przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych oparto głównie na bazie Pubmed i w większości przypadków nie podano szczegółowych informacji o kryteriach, jakimi kierowano się przy wyborze określonych badań – mogło to wynikać z ogólnego charakteru większości przeglądów, gdzie po prostu opisywano dostępne badania dla apalutamidu lub ogólne terapii hormonalnych stosowanych w leczeniu raka prostaty – jedynie w opracowaniach *Batra 2020*, *Marandino 2020* oraz *Pyrgidis 2020*, których cele były bardziej precyzyjne (odpowiednio ocena funkcji poznawczych oraz bezpieczeństwa endokrynologicznego u chorych otrzymujących terapie

antyandrogenowe w leczeniu raka prostaty), podano szczegóły odnośnie kryteriów włączenia poszczególnych badań.

W odnalezionych przeglądach wtórnych przedstawiono wyniki badania *TITAN*, które były zgodne z wartościami opublikowanymi w dostępnych publikacjach – nie przedstawiono nowych, nieopublikowanych danych. Wskazywano na istotne zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) lub samego zgonu (OS) wśród chorych leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią supresji androgenowej, w porównaniu do samej terapii supresji androgenowej: odpowiednio HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p < 0,001$ oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), $p = 0,005$. W przeglądach podkreślano również istotne wydłużenie czasu do konieczności zastosowania chemioterapii, a także czasu do kolejnej progresji, po zastosowaniu apalutamidu, przy utrzymaniu dobrego poziomu jakości życia leczonych chorych. Wskazywano również na dobry profil bezpieczeństwa apalutamidu (w badaniu *TITAN* nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek AEs, ciężkich AEs, a także przerwania leczenia z powodu AEs czy też zgonu w wyniku pojawienia się AEs), wskazując na najczęściej obserwowane zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypki. Autorzy przeglądu *Pyrgidis 2020* wskazywali ponadto na możliwość wystąpienia niedoczynności tarczycy.

Pozostałe 8 opracowań (*Buonerba 2020, Chen 2020, Ferro 2021, Marchioni 2020, Myint 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020, Wang 2021*) prezentowało wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje oraz wyniki tych przeglądów.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Buonerba 2020</p> <p>Ocena czynników predykcyjnych skuteczności terapii ARAT w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: nie przedstawiono informacji odnośnie źródła finansowania ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy Pubmed, Embase, Cochrane, do 30 marca 2020 roku. Dodatkowo przejrzano abstrakty doniesień konferencyjnych organizacji ASCO, ASCO GU, ESMO, EMUC, od 2010 roku do 2020 roku. ▪ Interwencja: leki ARAT w połączeniu z terapią supresji androgenowej, w porównaniu z samą terapią supresji androgenowej ▪ Populacja: przerzutowy rak prostaty wrażliwy na kastrację ▪ Rodzaj badania: badania RCT prezentujące wyniki w przynajmniej jednej podgrupie dla OS lub PFS, w formie publikacji pełnotekstowej lub abstraktu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 5 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało apalutamid: badanie <i>TITAN (Chi 2019)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ Badanie miało na celu ocenę całej grupy leków ARAT, więc metaanalizy obejmowały wszystkie odnalezione badania i uwzględniały różny leki ▪ Odnotowano istotny wpływ wcześniejszego leczenia docetakselem na wynik OS oraz wyższego obciążenia choroby (ang. <i>high-volume</i>) i obecności przerzutów trzewnych na PFS, dla całej analizowanej grupy leków 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy wskazują, że wyniki ich przeglądu mogą wzmocnić rekomendacje odnośnie zasadności stosowania terapii opartej na docetakselu u chorych z dużym obciążeniem choroby (ang. <i>high-volume</i>), natomiast leków ARAT u chorych z mniejszym obciążeniem choroby (ang. <i>low-volume</i>)
<p>Chen 2020</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonych w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: grant National Natural Science Foundation of China (NSFC 81402110, 81672547, and 81272820) oraz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy Pubmed oraz Embase, a także bazę clinicaltrials.gov, do września 2019 roku. Dodatkowo przejrzano referencje zidentyfikowanych badań. Nie wprowadzono restrykcji językowych. ▪ Interwencja: leczenie systemowe ▪ Populacja: przerzutowy rak prostaty wrażliwy na kastrację 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 16 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało apalutamid: badanie <i>TITAN (Chi 2019)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ W ramach metaanalizy sieciowej porównano apalutamid z pozostałymi lekami stosowanymi w skojarzeniu z ADT (docetakselem, abirateronem, enzalutamidem, bisfosfonianami, oraz celekoksybem), oraz z samym ADT, w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia skojarzona APA+ADT była podobnie skuteczna co pozostałe terapie skojarzone, oceniane w analizie ▪ Leczenie apalutamidem może być związane ze wzrostem ryzyka złamań, w porównaniu do innych terapii, z kolei ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych ogółem, niedokrwiistości oraz nadciśnienia tętniczego wydaje się

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania RCT prezentujące wyniki oceny przeżycia całkowitego 		<p>niepowodzenia terapii (FFS, zdefiniowanego jako czas do zdarzenia biologicznej, radiologicznej lub klinicznej progresji, lub zgonu), oraz bezpieczeństwa (jedynie zdarzenia w ≥ 3 stopniu nasilenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą APA+ADT a pozostałymi terapiami skojarzonymi zarówno w OS, jak i FFS. Obliczone w ramach porównania sieciowego HR dla tych dwóch punktów końcowych dla porównania z samą terapią ADT były istotne i wyniosły odpowiednio 0,63 (95% CrI: 0,43; 0,92) oraz 2,00 (95% CrI: 1,40; 2,90) – w tym drugim przypadku porównanie przeprowadzono dla ADT vs APA+ADT ▪ W analizie bezpieczeństwa (ocena zdarzeń w ≥ 3 stopniu nasilenia) stwierdzono, że w przypadku terapii skojarzonej abirateronem z ADT, największe prawdopodobieństwo uzyskania rangi nr 1 przez tą terapię odnotowano w ryzyku złamań (SUCRA 65%), z kolei uzyskanie rangi nr 1 w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, niedokrwistości lub nadciśnienia tętniczego było najmniej prawdopodobne (SUCRA: odpowiednio 28%, 25% oraz 24%) 	<p>bardziej związane z innymi terapiami skojarzonymi</p>
<p>Ferro 2021</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonych w leczeniu pierwszej</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy Pubmed, Cochrane oraz Embase, do 30 października 2020 roku. Przejrzano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 6 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy ogólnie wnioskują, że leki ARAT jako grupa, stosowane w połączeniu z ADT mogą poprawiać przeżycie

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>linii przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych <p><u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>również abstrakty z konferencji naukowych wybranych towarzystw (ASCO, ESMO, EMUC), od 2010 do 2020 roku. Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Interwencja</u>: ARAT w skojarzeniu z ADT, w porównaniu z ADT ▪ <u>Komparator</u>: Docetaksel w skojarzeniu z ADT, w porównaniu z ADT ▪ <u>Populacja</u>: przerzutowy rak prostaty wrażliwy na kastrację ▪ <u>Rodzaj badania</u>: dwuramienne badania RCT prezentujące wyniki oceny OS 	<p>apalutamid: badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>)</p>	<p>chorych z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwych na leczenie hormonalne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach metaanalizy sieciowej porównano ze sobą ogólnie terapie ARAT z terapią opartą na docetakselu, natomiast wyniki raportowane z badania TITAN były zgodne z wynikami tego badania raportowanymi w pozostałych przeglądach systematycznych i w publikacji <i>Chi 2019</i> ▪ Ogółem, HR dla oceny OS w porównaniu ARAT vs docetaksel wyniósł 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91) 	<p>pacjentów w porównaniu do zastosowania docetakselu w skojarzeniu z ADT</p>
<p>Marchioni 2020</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonych w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, ze schematami opartymi na docetakselu, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy Pubmed (MEDLINE), Web of Science, Scopus oraz Science Direct, do czerwca 2019 roku. Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych badań. Uwzględniono badania opublikowane w języku angielskim. ▪ <u>Interwencja</u>: leczenie systemowe w porównaniu z ADT lub ADT skojarzonym z innym leczeniem systemowym ▪ <u>Populacja</u>: przerzutowy rak prostaty wrażliwy na kastrację ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania RCT prezentujące wyniki oceny OS, PFS oraz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 13 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało apalutamid: badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ W ramach metaanalizy sieciowej porównano ze sobą schematy leczenia uwzględnione we włączonych badaniach ▪ Schemat APA+ADT charakteryzował się ogólnym podobnym wpływem na OS i PFS co pozostałe oceniane schematy (brak istotnych statystycznie różnic), natomiast w wyniku metaanalizy sieciowej odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu z samym ADT: HR = 0,67 (95% CrI: 0,52; 0,86), oraz mniejsze ryzyko zgonu lub progresji: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy wnioskują, że zastosowanie terapii ARAT nie niesie dodatkowych korzyści odnośnie OS w porównaniu do standardowych schematów opartych na docetakselu, ale jest związane ze zmniejszeniem częstości progresji choroby. Apalutamid oraz enzalutamid charakteryzowały się lepszym profilem bezpieczeństwa, w stosunku do schematów docetakselu ▪ Apalutamid był podobnie skuteczny co pozostałe terapie ARAT, ale odnotowano istotnie lepszy OS i PFS w porównaniu do samej terapii ADT

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym)		<p>HR = 0,48 (95% CrI: 0,39; 0,60). Ryzyko progresji lub zgonu było również niższe w porównaniu ze schematem zawierającym docetaksel: 0,74 (95% CI: 0,53; 0,95)</p> <ul style="list-style-type: none"> W metaanalizie sieciowej odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w grupie APA+ADT w porównaniu do schematu z docetakselem, HR = 0,44 (95% CrI: 0,24; 0,79) oraz docetakselem skojarzonym z bisfosfoniainami, HR = 0,42 (95% CrI: 0,23; 0,80), a także w porównaniu z abirateronem – HR = 1,88 (95% CrI: 1,08; 3,27) dla porównania schematu z abirateronem vs apalutamid 	oraz lepszy PFS w porównaniu z docetakselem; dodatkowo, apalutamid charakteryzował się istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w porównaniu do schematów zawierających docetaksel, oraz w porównaniu z abirateronem
<p>Myint 2020</p> <p>Ocena ryzyka upadków i złamań u mężczyzn z rakiem prostaty, leczonych inhibitorami receptora androgenowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: nie podano Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów dla jednego z autorów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy Cochrane, Scopus oraz MedlinePlus do sierpnia 2019 roku. Interwencja: inhibitory receptora androgenowego Populacja: pacjenci z rakiem prostaty Rodzaj badania: badania z randomizacją 2, 3 oraz 4 fazy, przedstawiające wyniki odnośnie ryzyka upadku i złamań; wykluczono badania retrospektywne, próby 1 fazy, badania bez randomizacji 2 fazy, oraz badania z grupą kontrolną w której 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono ogółem 11 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało apalutamid: badanie TITAN (Chi 2019) 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie TITAN (publikacja Chi 2019), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne W badaniu TITAN odnotowano zdarzenie upadku ogółem u 39 (7,4%) chorych z grupy APA+ADT oraz u 37 (7,0%) z grupy ADT: RR = 1,06 (95% CI: 0,69; 1,63), p = 0,79, natomiast zdarzenie upadku w stopniu nasilenia ≥ 3 u 4 (0,8%) w obu grupach, RR = 1,00 (95% CI: 0,25; 3,99), p = 0,90 W badaniu TITAN odnotowano zdarzenie złamania ogółem u 33 (6,3%) chorych 	<ul style="list-style-type: none"> Ogółem, stosowanie inhibitorów receptora androgenowego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia upadków oraz złamań w porównaniu do terapii ADT W przypadku apalutamidu stosowanego razem z ADT, w ramach badania TITAN nie odnotowano istotnych różnic względem grupy ADT w ryzyku wystąpienia upadków i złamań, w tym zdarzeń 3 stopnia nasilenia lub wyższym

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	obecny był inny inhibitor receptora androgenowego		<p>z grupy APA+ADT oraz u 24 (4,6%) z grupy ADT, RR = 1,38 (95% CI: 0,83; 2,30), p = 0,21, natomiast zdarzenie złamań w stopniu nasilenia ≥ 3 u odpowiednio 7 (1,3%) i 4 (0,8%) chorych, RR = 1,76 (95% CI: 0,52; 5,97), p = 0,36</p> <ul style="list-style-type: none"> Ryzyko wystąpienia upadków dla wszystkich inhibitorów receptora androgenowego względem leczenia kontrolnego (metaanaliza) było istotnie wyższe: RR = 1,78 (95% CI: 1,42; 2,24), p < 0,001, podobnie dla upadków w stopniu nasilenia ≥ 3: 1,63 (95% CI: 1,27; 2,08), p < 0,001 Ryzyko wystąpienia złamań dla wszystkich inhibitorów receptora androgenowego względem leczenia kontrolnego (metaanaliza) było istotnie wyższe: RR = 1,59 (95% CI: 1,35; 1,89), p < 0,001, podobnie dla upadków w stopniu nasilenia ≥ 3: 1,71 (95% CI: 1,12; 2,63), p < 0,001 	
<p>Sathianathen 2020</p> <p>Celem badania była porównawcza ocena terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu przerzutowego, wrażliwego na terapię hormonalną raka prostaty, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeglądano bazy danych MEDLINE, Embase, ScienceDirect, Cochrane Libraries, HTA database oraz Web of Science w zakresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2019 r., a także szarą literaturę i abstrakty konferencyjne z dziedziny onkologii i urologii, prezentowane na 	<p>Ogółem do analizy włączono 7 badań, w tym jedną publikację uwzględniającą apalutamid jako ocenianą interwencję: TITAN (Chi 2019)</p>	<p>Wyniki badania TITAN zostały szerzej opisane w niniejszym raporcie. Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej.</p> <p>Analiza skuteczności (meta-analiza sieciowa):</p> <p>OS, HR (95% CI, APA+ADT vs ADT):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 0,64 (95% CI: 0,47; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie oceniane interwencje istotnie poprawiły przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów w porównaniu do terapii ADT. Żadna z interwencji nie była wyraźnie lepsza od pozostałych.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konflikt interesów: Jeden z autorów zadeklarował konflikt interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konferencjach wiodących towarzystw z ostatnich 5 lat ▪ Interwencje: ADT w skojarzeniu z przynajmniej jedną z terapii: chemioterapia oparta na taksanach (np. docetaksel), octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid ▪ Populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwego na terapię hormonalną, leczeni w pierwszej linii choroby zaawansowanej; uwzględniono pacjentów nowodiagnostowanych oraz otrzymujących wcześniejsze leczenie miejscowe ▪ Rodzaj badania: badania kliniczne z randomizacją (lub pseudorandomizacją), z obecną grupą kontrolną 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ podgrupa chorych z chorobą „<i>high-volume</i>”: 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) ▪ podgrupa chorych z chorobą „<i>low-volume</i>”: 0,63 (95% CI: 0,31; 1,20) <p>PFS, HR (95% CI, APA+ADT vs ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem: 0,64 (95% CI: 0,49; 0,82) 	
<p>Wang 2020</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonych (radioterapia, terapie systemowe, ADT) w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, ze schematami opartymi na docetakselu, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: grant National Natural Science Foundation of China (NSFC 81874088) oraz Cuiying Scientific and Technological Innovation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy danych PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane, a także bazę clinicaltrials.gov oraz zasoby „szarej literatury” (strona ASCO), do 7 maja 2020 roku. Dodatkowo, przejrano referencje odnalezionych publikacji. ▪ Interwencja: monoterapia ADT, ADT+APA, ADT+AAP (abirateron+prednizolon), ADT+DOC (docetaksel), ADT+ENZ (enzalutamid) oraz ADT+RT (radioterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 10 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniało apalutamid: badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie <i>TITAN</i> (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne ▪ Przedstawione wyniki badania <i>TITAN</i> były zgodne z tymi przedstawionymi w publikacji <i>Chi 2019</i> ▪ W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących ADT+APA w porównaniu do chorych otrzymujących ADT: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), oraz chorych otrzymujących 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apalutamid w skojarzeniu z terapią ADT znacząco zmniejszał ryzyko zgonu (OS) lub progresji w PSA lub zgonu (PSA-PFS) w porównaniu do samej terapii ADT ▪ Dodatkowo odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń PSA-PFS w porównaniu ze schematami ADT+DOC oraz ADT+RT ▪ Wyniki oceny OS w podgrupie <i>low-volume</i> nie były istotne

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Program of Lanzhou University Second Hospital (CY2017-MS01)</p> <ul style="list-style-type: none"> Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: pacjenci z przerzutowym, wrażliwym na leczenie hormonalne rakiem prostaty, w wieku ≥ 18 lat (wykluczono pacjentów z rakiem opornym na kastrację, oraz chorych bez uogólnionej choroby) Rodzaj badania: badania z randomizacją 3 fazy; wykluczono badania retrospektywne oraz próby bez randomizacji 		<p>ADT+RT, HR = 1,4 (95% CI:1,1; 1,9) [porównanie ADT+RT vs ADT+APA], natomiast w porównaniu z pozostałymi interwencjami uwzględnianymi w ocenie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic; w podgrupie chorych z niskim obciążeniem chorobą (<i>low-volume</i>) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ADT+APA a wszystkimi pozostałymi interwencjami uwzględnianymi w ocenie</p> <ul style="list-style-type: none"> W ocenie PSA-PFS, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji PSA lub zgonu w grupie ADT+APA dla porównania z ADT, HR = 0,26 (95% CI: 0,21; 0,32), a także dla porównania z ADT+DOC oraz ADT+RT, HR = 2,6 (95% CI: 1,9; 3,5) oraz HR = 3,3 (95% CI: 2,4; 4,5) [oba porównania vs ADT+APA, stąd wynik > 1 oznacza zmniejszenie ryzyka w grupie ADT+APA] 	<p>w żadnym z przeprowadzonych porównań dla ADT+APA</p>
<p>Wang 2021</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii systemowych w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: Dyar Memorial Fund and Pharmaceutical Research oraz Manufacturers of America Foundation 	<ul style="list-style-type: none"> Przeegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy danych PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane, a także bazę clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu, dokumenty regulacyjne na stronach FDA oraz EMA, z datą do 5 listopada 2019 roku. Nie zastosowano restrykcji językowych oraz nie zawężono dat wyszukiwania. 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono ogółem 7 badań RCT, przy czym tylko jedno oceniło apalutamid: badanie TITAN (<i>Chi 2019</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach przeglądu zidentyfikowano badanie TITAN (publikacja <i>Chi 2019</i>), jako jedyną próbę oceniającą apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwych na leczenie hormonalne Przedstawione wyniki badania TITAN były zgodne z tymi przedstawionymi w publikacji <i>Chi 2019</i> W wyniku porównania pośredniego oceniono efektywność leczenia apalutamidem dodanym do ADT, w porównaniu z samym ADT: terapia ta istotnie wydłużyła 	<ul style="list-style-type: none"> Autorzy odnotowali, że apalutamid oraz octan abirateronu stosowane jako terapie dodane do ADT przynosiły największe korzyści pacjentom odnośnie przeżycia, przy zachowaniu niskiego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
2020 Predoctoral Fellowship in Health Outcomes Research ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów	▪ Interwencja: docetaksel, octan abirateronu, apalutamid, enzalutamid (wszystkie terapie skojarzone z ADT) ▪ Komparator: jeden z ocenianych aktywnych leków, placebo lub brak leczenia (wszystkie terapie skojarzone z ADT) ▪ Populacja: pacjenci z przerzutowym, wrażliwym na leczenie hormonalne rakiem prostaty ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją w układzie równoległym, wykluczono badania klastrowe oraz próby oceniające eskalację dawkowania; wymagano by mediana okresu obserwacji wynosiła przynajmniej 12 miesięcy		przeżycie pacjentów, HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89) oraz czas do progresji radiologicznej, HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60); jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych: OR = 0,97 (95% CI: 0,72; 1,32); apalutamid uzyskał 2 rangę wśród wszystkich analizowanych terapii w zakresie oceny punktów końcowych skuteczności, oraz 3 rangę w zakresie oceny bezpieczeństwa	

ARAT – terapia ukierunkowana na szlak receptora androgenowego (z ang. *androgen receptor axis targeted therapies*).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Celem przeglądu *Buonerba 2020* była ocena czynników predykcyjnych skuteczności terapii ukierunkowanych na szlak sygnałowy receptora androgenowego (ARAT) i w ramach tej oceny nie porównywano poszczególnych terapii ARAT. Autorzy odnotowali, że wcześniejsze leczenie docetaksem może być związane z wynikiem oceny przeżycia całkowitego (OS), natomiast takie czynniki jak zaklasyfikowanie do grupy „*high-volume*” lub obecność przerzutów trzewnych wpływały na wynik oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Z kolei opracowanie *Myint 2020* miało na celu specyficzną ocenę – ryzyko wystąpienia upadków oraz złamań podczas terapii lekami z grupy inhibitorów receptora androgenowego. Metaanaliza badań oceniających ten punkt końcowy wskazywała na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń upadków oraz złamań dla ogólnie całej tej grupy leków, przy czym w wynikach badania *TITAN* uwzględnionych w tej ocenie nie obserwowano istotnych różnic wobec grupy ADT w zakresie ryzyka wystąpienia tych dwóch AEs. W obu tych badaniach próba *TITAN* była jedynym zidentyfikowanym badaniem oceniającym apalutamid skojarzony z terapią ADT w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na hormonoterapię.

Pozostałe przeglądy (*Chen 2020, Ferro 2021, Marchioni 2020, Sathianathen 2020* oraz *Wang 2020, Wang 2021*) miały na celu porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na leczenie hormonalne (kastrację). W każdym z tych przeglądów uwzględniono badanie *TITAN* jako próbę oceniającą apalutamid skojarzony z ADT w porównaniu do samej terapii ADT i badanie to było jedyną zidentyfikowaną próbą z randomizacją, gdzie oceniano to porównanie w analizowanej populacji chorych. Wśród tych opracowań, w próbach *Ferro 2021* oraz *Marchioni 2020* skupiono się na porównaniu poszczególnych terapii ze schematami opartymi na docetakselu – w pierwszej z tych analiz stwierdzono istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących ARAT w porównaniu do chorych otrzymujących docetaksel (w obu przypadkach dodane do leczenia ADT), natomiast w drugiej stwierdzono, że terapia ARAT ogółem nie niesie dodatkowych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do schematów opartych na docetakselu, ale wpływa korzystnie na przeżycie wolne od progresji choroby. W ramach analizy prowadzonej w opracowaniu *Marchioni 2020* odnotowano ponadto istotnie mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby u chorych otrzymujących terapię APA+ADT w porównaniu z docetaksem, a także mniejsze ryzyko wystąpienia AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia u chorych otrzymujących APA+ADT w porównaniu z chorymi otrzymującymi schematy oparte na docetakselu, a także chorych otrzymujących schemat z abirateronem. Wyniki pozostałych opracowań wskazują ogólnie na podobny trend – terapia apalutamidem skojarzonym z ADT była podobnie skuteczna, co terapie innymi lekami ARAT, natomiast istotnie lepsze wyniki stwierdzano w porównaniu z ADT, oraz, w przypadku PFS, z docetaksem. W porównaniu z pozostałymi

terapiami skojarzonymi z ADT stosowanymi w leczeniu raka prostaty, apalutamid (według przeglądu *Chen 2020*) może być związany ze wzrostem ryzyka złamań (choć w porównaniu z terapią ADT w ramach badania *TITAN*, nie stwierdzono istotnych różnic dla tego AEs), z kolei ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak niedokrwistość czy nadciśnienie tętnicze wydaje się bardziej związane z innymi terapiami ARAT.

Podsumowując, odnalezione opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych przeglądów nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte. Wszystkie analizowane przeglądy uwzględniły badanie *TITAN*, jako próbę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo apalutamidu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem prostaty, wrażliwym na hormonoterapię. Przeglądy wskazywały na dwie opublikowane prace prezentujące wyniki tego badania – *Chi 2019*, zawierającą opis i główne wyniki próby, oraz *Agarwal 2019*, w której podsumowano wyniki oceny jakości życia. Informacje te potwierdzają wyniki własnego przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby tej analizy – w ramach tego przeglądu odnaleziono te same publikacje prezentujące wyniki badania *TITAN*. Zarówno wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych, jak i własnego przeglądu wskazują, że obecnie, poza próbą *TITAN*, nie ma opublikowanych innych badań klinicznych oceniających apalutamid u chorych z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na kastrację.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26 marca 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1124 trafień: 258 w Pubmed, 815 w Embase oraz 51 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 204 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 920 pozycji, spośród których 917 wykluczono na tym etapie – 32 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 190 było doniesieniami konferencyjnymi, a 498 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 118 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, w 37 oceniono nieprawidłową populację, a w 12 oceniano interwencję inną niż poszukiwana.

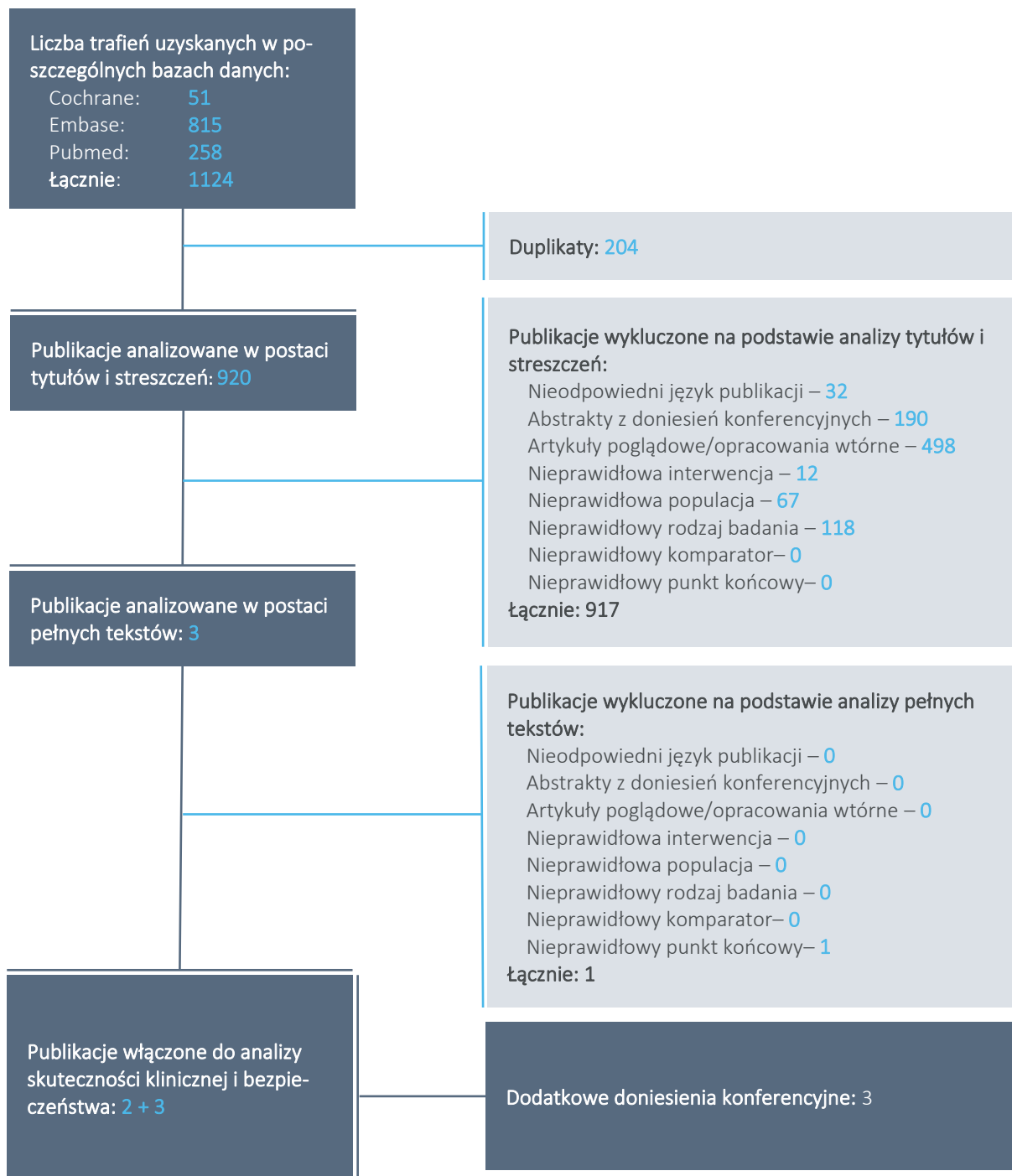
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 3 publikacje, w dalszej analizie uwzględniono 2 z nich (*Chi 2019* i *Agarwal 2019*). Publikacje te prezentowały wyniki badania *TITAN*: w publikacji *Chi 2019* przedstawiono główne wyniki badania, natomiast w publikacji *Agarwal 2019* – wyniki oceny jakości życia.

Po analizie pełnego tekstu wykluczono publikację *Uemura 2020*, która prezentowała zintegrowaną analizę ryzyka pojawienia się wysypki skórnej w populacji Japończyków z kilku badań klinicznych nad apalutamidem, w tym badania *TITAN*. Zaprezentowano w niej bardziej szczegółowe niż w publikacji podstawowej dane odnośnie tego punktu końcowego, jednak wyniki przedstawiono ogółem dla wszystkich pacjentów (brak wyników w podziale na stosowane interwencje) – w związku z czym publikację wykluczono ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych.

Dodatkowo w wyniku przeszukiwania abstraktów konferencyjnych włączono 3 doniesienia konferencyjne: *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następnej terapii w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z chorobą wysokiego i niskiego ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS). [REDACTED]

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

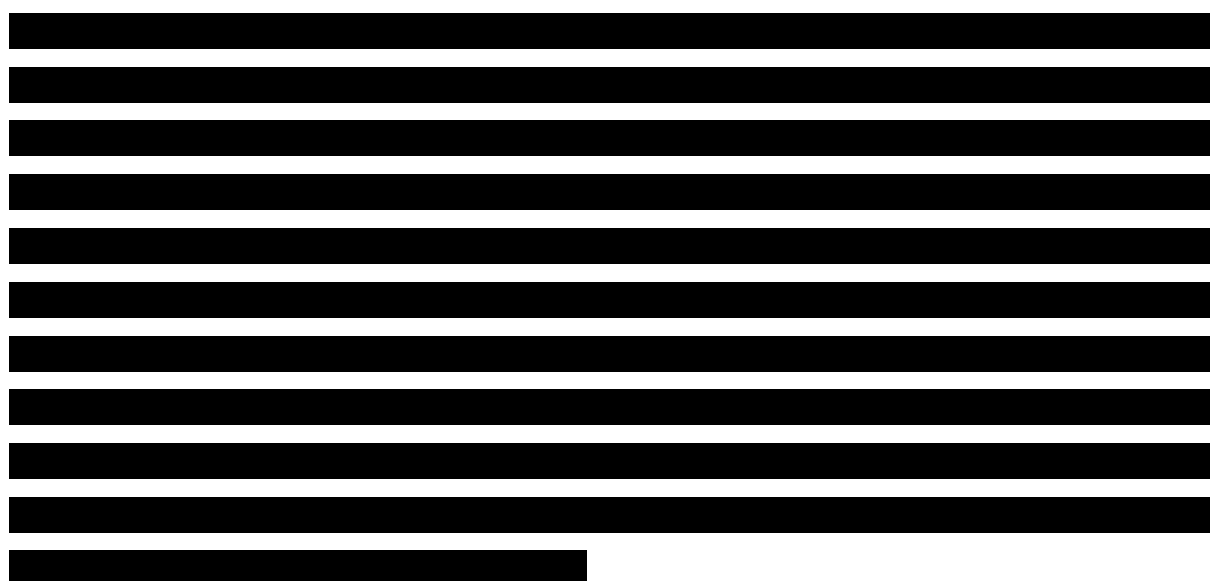
Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



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

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (APA+ADT) w porównaniu z placebo, także podawanym z terapią supresji androgenowej (PBO+ADT) w populacji chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego: *TITAN*.



Próba kliniczna *TITAN* była międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym trzeciej fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Weryfikowano w niej hipotezę wyższości stosowania terapii supresji androgenowej (ADT, z ang. *Androgen Deprivation Therapy*) w skojarzeniu z apalutamidem nad stosowaniem ADT z placebo. Głównymi punktami końcowymi była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) określana radiograficznie (definiowana jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej) oraz przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*). Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano także czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji bólu ocenianego w kwestionariuszu BPI-SF, czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych i czas do zdarzenia związanego z układem kostnym. Skuteczność leczenia oceniano w populacji ITT (u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji), a bezpieczeństwo w populacji bezpieczeństwa (u wszystkich pacjentów,

którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanej terapii). Ponadto zdefiniowano również eksploracyjne punkty końcowe oceniane w badaniu: czas do progresji określanej poziomem PSA we krwi, przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), czas do objawowej progresji miejscowej oraz analizę biomarkerów choroby jako czynników predykcyjnych odpowiedzi klinicznej lub oporności na leczenie. Szczegóły dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale opisującym ocenę skuteczności.

W badaniu zaplanowano udział około 1000 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia różnic na poziomie $HR = 0,67$ z mocą statystyczną co najmniej 85% przy zaplanowanym $\alpha = 0,05$ i przy założonym dwustronnym poziomie istotności 0,005 wymagane jest 368 zdarzeń określonych jako progresja choroby w badaniu radiograficznym. Obliczono również, że w ostatecznej analizie przeżycia całkowitego konieczne jest zaobserwowanie 410 zgonów do uzyskania mocy statystycznej równej co najmniej 80% do wykrycia różnic $HR = 0,75$ przy założonym dwustronnym poziomie istotności 0,045. W analizach przeżycia całkowitego zastosowano podejście sekwencyjne z funkcją rozkładu wartości alfa obliczoną w oparciu o granice Wanga-Tsiatisa z parametrem kształtu 0,2. Zaplanowano dwie analizy okresowe (*interim*) przeżycia całkowitego. Oszacowano, że pierwsza analiza okresowa będzie obejmować około 50% docelowej liczby wymaganych zdarzeń OS w momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy PFS w ocenie radiograficznej. Poziom alfa dla okresowej analizy przeżycia całkowitego wynosił 0,009 przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,0045. W przypadku wystąpienia istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych zaplanowano analizę drugorzędowych punktów końcowych z ogólnym dwustronnym poziomem istotności 0,05, w następującym porządku hierarchicznym: czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji bólu, czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych, czas do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym.

Badanie było sponsorowane przez Janssen Research and Development. Brało w nim udział 260 ośrodków w 23 krajach, w tym w Polsce. Była to próba bardzo dobrej jakości – otrzymała 5/5 punktów w skali Jadad.

Najważniejsze cechy metodyki badania *TITAN* (NCT02489318) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *TITAN*; APA+ADT vs PBO+ADT (*Chi 2019*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA 5/5	mediana: 22,7 miesiąca	tak	APA+ADT vs PBO+ADT: 525 vs 527 (populacja ITT) APA+ADT vs PBO+ADT: 524 vs 527 (populacja bezpieczeństwa^)	analiza skuteczności: populacja ITT® analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa^	wieloośrodkowe (260 ośrodków w 23 krajach, w tym w Polsce)	Janssen Research and Deve- lopment

^ populacja chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanej terapii;

® populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z przydzieloną grupą niezależnie od otrzymanego leczenia. W analizie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*) wymagana była dodatkowo dostępność wyniku oceny początkowej w odpowiednim kwestionariuszu.

Oryginalny protokół badania *TITAN* został opublikowany 24 czerwca 2015 roku. 8 kwietnia 2016 r. wprowadzono pierwszą poprawkę do protokołu, w której zawarto głównie uaktualnione kryteria selekcji pacjentów do badania, w tym usunięcie kryterium dotyczącego włączania jedynie pacjentów z chorobą o małym obciążeniu przerzutami (*low-volume*). Druga poprawka do protokołu została wprowadzona 2 lutego 2017 r., zawarto w niej m.in. zalecenia co do postępowania w przypadku wystąpienia wysypki skórnej związanej z leczeniem. W trzeciej poprawce, wprowadzonej 22 lutego 2018 r., zawarto m.in. zmianę dotyczącą analizy *interim* przeżycia całkowitego (miała być przeprowadzona przy osiągnięciu 60% zamiast 50% całkowitej wymaganej liczby zdarzeń ze względu na potencjalnie większą dojrzałość danych) oraz zmiany dotyczące terminów oceny chorych w fazie rozszerzonego dostępu do leczenia. Ostatnią, czwartą poprawkę, wprowadzono 5 września 2018 r., zmieniono w niej głównie założenia dotyczące analiz *interim* przeżycia całkowitego na podstawie nowych danych. Pierwsza analiza *interim* miała być przeprowadzona przy osiągnięciu 50% zamiast 60% całkowitej liczby zdarzeń, a druga przy 70% zamiast 75% całkowitej liczby zdarzeń. Ponadto podczas pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego zaplanowano ostateczną analizę rPFS (z ang. *radiographic progression-free survival*).

W publikacji *Chi 2019* przedstawiono informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu, w tym powody przerwania leczenia. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu *TITAN*; APA+ADT vs PBO+ADT (*Chi 2019*).

Status	APA+ADT, n (%*)	PBO+ADT, n (%*)
Poddani skryningowi		1545
Poddani randomizacji	525	527
Chorzy, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia	1 (0,2%)	0 (0%)

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Status	APA+ADT, n (%*)	PBO+ADT, n (%*)
Populacja bezpieczeństwa	524 (99,8%)	527 (100%)
Chorzy, którzy przerwali leczenie [^]	177 (33,7%)	284 (53,9%)
Progresja choroby [^]	99 (18,9%)	227 (43,1%)
Zdarzenia niepożądane [^]	39 (7,4%)	17 (3,2%)
Wycofanie zgody na badanie	22 (4,2%)	23 (4,4%)
Zgon	8 (1,5%)	13 (2,5%)
Decyzja lekarza prowadzącego	6 (1,1%)	3 (0,6%)
Naruszenie protokołu badania	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Inne	1 (0,2%)	0 (0%)
Chorzy utraceni z obserwacji lub pacjenci, którzy zrezygnowali z poddawania się dalszej ocenie	39 (3,7%)	
Kontynuujący leczenie w momencie odcięcia danych [^]	347 (66,1%)	243 (46,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnice między grupami istotne statystycznie (chorzy, którzy przerwali leczenie: RR = 0,63 [95% CI: 0,54; 0,72], progresja choroby: RB = 0,44 [95% CI: 0,36; 0,54], zdarzenia niepożądane: RR = 2,30 [95% CI: 1,32; 4,02], chorzy kontynuujący leczenie: RB = 1,43 [95% CI: 1,28; 1,60]).

Po skryningu randomizacji poddano 1052 chorych (525 przydzielono do grupy APA+ADT, a 527 do grupy PBO+ADT). Wśród tej populacji ITT jedna osoba z grupy APA+ADT nie otrzymała ani jednej dawki badanej terapii i nie została włączona do populacji bezpieczeństwa. 33,7% chorych z grupy interwencji i 53,9% pacjentów z grupy kontrolnej przerwało zaplanowaną terapię (różnica ta była istotna statystycznie, RR = 0,63 [95% CI: 0,54; 0,72]). Najczęstszą przyczyną były progresja choroby (APA+ADT vs PBO+ADT, 18,9% vs 43,1%), zdarzenia niepożądane (7,4% vs 3,2%) oraz wycofanie zgony na badanie przez chorego (4,2% vs 4,4%). W przepływie chorych odnotowano różnice istotne statystycznie między badanymi grupami: w grupie APA+ADT o 37% mniej chorych przerywało terapię z powodu progresji choroby (RR = 0,63 [95% CI: 0,54; 0,72]), a ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było w tej grupie 2-krotnie większe: RR = 2,30 (95% CI: 1,32; 4,02). W momencie odcięcia danych leczenie kontynuowało 66,1% pacjentów z grupy APA+ADT i 46,1% z grupy PBO+ADT (różnica ta była istotna statystycznie, RB = 1,43 [95% CI: 1,28; 1,60]). Ogółem 39 chorych z obu grup było utraconych z obserwacji lub zrezygnowało z poddawania się dalszej ocenie.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *TITAN* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik oceny został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniu TITAN; APA+ADT vs PBO+ADT; przy użyciu narzędzia ROB2.

Punkt końcowy	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
rPFS						
OS						
PROs						
Bezpieczeństwo						

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

rPFS – przeżycie bez progresji choroby ocenianej w badaniu radiograficznym, OS – przeżycie całkowite, PROs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta, z ang. *patient-reported outcomes*.

Analizowane badanie cechowało się właściwą metodyką, w 4 z 5 domen narzędzia ROB2 ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie dla wszystkich wybranych najistotniejszych punktów końcowych. Jedynie w domenie dotyczącej brakujących danych dla punktu końcowego (PROs) ryzyko oceniono na pośrednie ze względu na duży odsetek pacjentów, którzy nie wypełniali kwestionariuszy oceny jakości życia podczas kolejnych ocen. Dodatkowo, nie opisano zaplanowanej analizy rPFS i OS w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę zmian przerzutowych w kościach (≤ 10 i > 10), uznano jednak, że nie wpłynęło to znacząco na ryzyko błędu. Ogółem ryzyko błędu dla wszystkich ocenionych punktów końcowych poza PROs oceniono na niskie, a dla PROs na nieokreślone ze względu na ocenę w domenie 3. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badania TITAN w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku 13.8.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania TITAN włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z gruczolakorakiem gruczołu krokowego z udokumentowaną obecnością co najmniej jednego przerzutu do kości w badaniu scyntygraficznym, z lub bez przerzutów do narządów mięszzowych lub zajęciem węzłów chłonnych, otrzymujący terapię supresji androgenowej. Wymagany był również stan pacjenta określony według kryteriów ECOG na 0 lub 1 (przed zmianą protokołu włączano ECOG 0-2). Chorzy musieli być hormonowrażliwi, tj. w czasie progresji choroby nie otrzymywali terapii supresji androgenowej. Określone były również kryteria związane z wcześniejszym leczeniem pacjenta, pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli docetakselu w leczeniu choroby przerzutowej, bez cech progresji w trakcie leczenia lub przed randomizacją, ADT przez nie więcej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej lub nie więcej niż 3 lata na etapie choroby

zlokalizowanej, jeden kurs radioterapii lub leczenia chirurgicznego objawów związanych z chorobą przerzutową oraz inne leczenie miejscowe (tj. radioterapia lub prostatektomia) zakończone rok przed randomizacją.

Wykluczani byli pacjenci z innym rakiem gruczołu krokowego: drobnokomórkowym, przewodowym lub neuroendokrynnym. Nie mogli być włączeni do badania pacjenci z obecnymi przerzutami do mózgu, a także jeśli przerzuty były ograniczone jedynie do narządów mięsaszowych lub do węzłów chłonnych. Wymagana była również prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku, którą określano na podstawie badań laboratoryjnych krwi. Wykluczeni z badania byli chorzy z określonymi chorobami współistniejącymi, w tym z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (w tym m.in. przebyty zawał serca i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), drgawkami w wywiadzie (lub mający do nich predyspozycję) lub z rozpoznaniem innego nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed randomizacją (dozwolone były jedynie określone nowotwory pozostające w remisji). Niedozwolone było wcześniejsze stosowanie m.in. innych antyandrogenów nowej generacji, inhibitorów CYP17, immunoterapii lub leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek. Leki mogące obniżyć próg drgawkowy musiały być odstawione lub zamienione na inne co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniu *TITAN* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *TITAN* (*Chi 2019*).

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z rakiem gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona przez badacza diagnoza gruczolakoraka gruczołu krokowego[^] Obecność przerzutów odległych, udokumentowanych na podstawie co najmniej jednej[#] zmiany w badaniu scyntygraficznym kości z lub bez przerzutów trzewnych lub do węzłów chłonnych; w przypadku pacjentów z pojedynczą zmianą przerzutową w układzie kostnym wymagane było jej potwierdzenie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego Pacjenci wrażliwi na hormonoterapię, nieprzyjmujący terapii supresji androgenowej w czasie progresji choroby
Kryteria związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-1^{&}
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> Terapia supresji androgenowej musiała być rozpoczęta co najmniej 14 dni przed randomizacją Pacjenci otrzymujący agonistów GnRH w ciągu 28 dni przed randomizacją musieli przyjmować antyandrogen I generacji przez 14 lub więcej dni przed randomizacją; terapia lekiem antyandrogenowym musiała być zakończona przed randomizacją Dozwolone było wcześniejsze stosowanie docetakselu (do maksymalnie 6 cykli, w tym ostatnia dawka ≤ 2 miesiące przed randomizacją, bez dowodów progresji podczas leczenia lub przed randomizacją), terapia supresji androgenowej (nie dłużej niż 6⁵ miesięcy na etapie raka przerzutowego hormonowrażliwego oraz nie dłużej niż 3[@] lata dla raka wczesnego, terapia raka wczesnego musiała być zakończona

Kategoria	Kryteria selekcji
Inne	<p>co najmniej rok przed randomizacją), jeden kurs radioterapii (zakończony przed randomizacją) lub leczenia chirurgicznego w leczeniu objawowym związanym z chorobą przerzutową oraz inne terapie miejscowe raka wczesnego (np. radioterapia, resekcja gruczołu krokowego) ukończone co najmniej rok przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat (lub wiek pozwalający wyrazić świadomą zgodę i wziąć udział w badaniu w miejscu badania) • Zdolność do połykania tabletek leku • Używanie prezerwatyw podczas aktywności seksualnej oraz niebycie dawcą nasienia podczas udziału w badaniu oraz 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z rakiem gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie histopatologiczne wskazujące na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczołu krokowego • Obecność przerzutów do mózgu • Obecność przerzutów jedynie do węzłów chłonnych • Obecność przerzutów jedynie trzewnych²
Kryteria związane ze stanem pacjenta	<p>Odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku określona na podstawie badań laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom hemoglobiny we krwi $< 9,0$ g/dl • liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) (w przypadku pacjentów ze współistniejącym zespołem Gilberta, gdy stężenie bilirubiny całkowitej było wyższe niż $1,5 \times$ GGN, należało dokonać pomiaru bilirubiny bezpośredniej i pośredniej – pacjenci ze stężeniem bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN mogli być włączani do badania) • aktywność ALT lub AST $> 2,5 \times$ GGN • stężenie kreatyniny w surowicy krwi $> 2,0 \times$ GGN • stężenie albumin w surowicy krwi $< 3,0$ g/dl
Kryteria związane z chorobami współistniejącymi	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka lub niestabilna dławica piersiowa • Zawał mięśnia sercowego • Objawowa zastoinowa niewydolność serca • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • Klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) • Choroba żołądka lub jelit upośledzająca wchłanianie • Aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej (np. infekcja wirusem HIV) • Predyspozycja lub dodatni wywiad w kierunku drgawek (w tym wcześniejsze zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przejściowy atak niedokrwienności lub utrata przytomności w ciągu roku przed randomizacją, obecna malformacja tętniczo-żylna w mózgu lub obecność mas wewnątrzczaszkowych powodujących obrzęk lub efekt masy, np. nerwiak osłonkowy lub oponiak) • Klinicznie istotne arytmie komorowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
Kryteria związane z wcześniejszymi chorobami	<ul style="list-style-type: none"> • Inny nowotwór złośliwy (poza odpowiednio leczonym rakiem podstawnkomórkowym lub kolczystokomórkowym skóry, powierzchownym rakiem pęcherza moczowego lub inny rak <i>in situ</i> pozostający w remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie innym antyandrogenem nowej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorem CYP17 (np. octanem abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucel-T), radiofarmaceutykami oraz metodami leczenia raka gruczołu krokowego innymi niż podane w kryteriach włączenia • Rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem w celu kontroli przerzutów do kości w ciągu 28 dni przed randomizacją

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie innych terapii w trakcie badań, preparatów krwiopochodnych, czynników wzrostu lub inwazyjnych procedur chirurgicznych (poza kastracją chirurgiczną) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub obecne uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym Przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek obecnie lub w przeszłości Stosowanie leków obniżających próg drgawkowy musiało być zakończone lub zamienione na inne co najmniej 28 dni przed randomizacją
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Stwierdzona alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja apalutamidu lub innego składnika preparatu apalutamidu Jakikolwiek inny stan lub sytuacja uniemożliwiająca udział w badaniu w opinii badacza

[^] według oryginalnego protokołu włączano jedynie pacjentów z małym obciążeniem przerzutami (*low-volume*). Kryterium to usunięto wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[#] w oryginalnym protokole wymagana była obecność co najmniej 2 przerzutów do kości. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.)

[&] według oryginalnego protokołu włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.)

⁵ według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu przerzutowego raka prostaty wynosił 3 miesiące dla pacjentów niestosujących wcześniej docetakselu oraz 6 miesięcy dla pacjentów, którzy wcześniej stosowali docetaxel. Kryterium ujednociono wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.)

[@] według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu wczesnego raka prostaty wynosił 6 miesięcy. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.)

[>] obecność przerzutów do narządów trzewnych była niedozwolona w oryginalnej wersji protokołu. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu TITAN przedstawione dla populacji ITT. Grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych demograficznych i klinicznych charakterystyk pacjentów. Wyjściowe różnice między analizowanymi grupami nie były oceniane statystycznie, ale badacze podali, że obserwowane różnice nie były znaczące (*substantial*).

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

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania *TITAN*; APA+ADT vs PBO+ADT (*Chi 2019*).

Kryterium	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	69 (45-94)	68 (43-90)
< 65, n (%)	149 (28,4%)	182 (34,5%)
65-69, n (%)	136 (25,9%)	108 (20,5%)
70-74, n (%)	107 (20,4%)	124 (23,5%)
≥ 75, n (%)	133 (25,3%)	113 (21,4%)
Rasa, n (%)		
Biała	354 (67,4%)	365 (69,3%)
Azjatycka	119 (22,7%)	110 (20,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	10 (1,9%)	9 (1,7%)
Rdzeni mieszkańcy Ameryki Północnej lub rdzeni mieszkańcy Alaski	6 (1,1%)	13 (2,5%)
Nie podano	11 (2,1%)	8 (1,5%)
Inne	24 (4,6%)	22 (4,2%)
Więcej niż jedna	1 (0,2%)	0
ECOG, n (%)		
0	328 (62,5%)	348 (66,0%)
1	197 (37,5%)	178 (33,8%)
2	0	1 (0,2%)
Wynik w skali Gleasona podczas pierwotnej diagnozy gruczolaka, n (%)		
< 7	41 (7,8%)	39 (7,4%)
7	133 (25,3%)	130 (24,7%)
> 7	351 (66,9%)	358 (67,9%)
Klasyfikacja TNM gruczolaka podczas początkowej diagnozy, n (%)		
T0	1 (0,2%)	0 (0%)
T1	41 (7,8%)	27 (5,1%)
T2	146 (27,8%)	110 (20,9%)
T3	210 (40,0%)	225 (42,7%)
T4	76 (14,5%)	105 (19,9%)
TX	51 (9,7%)	60 (11,4%)

Kryterium	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527
N0	212 (40,4%)	216 (41,0%)
N1	199 (37,9%)	184 (34,9%)
NX	114 (21,7%)	127 (24,1%)
M0	85 (16,2%)	59 (11,2%)
M1	411 (78,3%)	441 (83,7%)
MX	29 (5,5%)	27 (5,1%)
Zakres choroby przy włączeniu do badania, n (%)		
Przerzuty do kości	525 (100,0%)	527 (100,0%)
Przerzuty jedynie do kości	289 (55,0%)	269 (51,0%)
Przerzuty do węzłów chłonnych	199 (37,9%)	219 (41,6%)
Przerzuty trzewne i do kości	56 (10,7%)	72 (13,7%)
Przerzuty do płuc	47 (9,0%)	64 (12,1%)
Przerzuty do wątroby	12 (2,3%)	13 (2,5%)
Przerzuty do tkanek miękkich i kości	22 (4,2%)	27 (5,1%)
Wcześniejsza terapia docetakselom, n (%)		
Docetaksel [^]	58 (11,0%)	55 (10,4%)
Mediana liczby cykli docetakselu	6	6
Bez docetakselu	467 (89,0%)	472 (89,6%)
Wcześniejsza terapia wczesnego raka gruczołu krokowego, n (%)		
Prostatektomia lub radioterapia	94 (17,9%)	79 (15,0%)
Tylko prostatektomia	26 (5,0%)	27 (5,1%)
Tylko radioterapia	47 (9,0%)	39 (7,4%)
Prostatektomia i radioterapia	21 (4,0%)	13 (2,5%)
Wyniki badań krwi, mediana (zakres)		
Poziom PSA [µg/l]	5,97 (0-2682)	4,02 (0-2229)
Aktywność LDH [U/l]	178 (88-1248)	179 (85-1514)
Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/L]	98 (26-5193)	94 (32-3892)
Wynik oceny wyjściowej nasilenia bólu w skali BPI-SF⁵, n (%)		
0: brak bólu	198 (37,7%)	200 (38,0%)
1-3: nasilenie łagodne	195 (37,1%)	207 (39,3%)
4-7: nasilenia umiarkowane	98 (18,7%)	95 (18,0%)
8-10: nasilenie znaczne	12 (2,3%)	11 (2,1%)

Kryterium	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527
Brak danych	22 (4,2%)	14 (2,7%)
Wynik oceny wyjściowej w formularzu FACT-P#		
Mediana	113	113
Ryzyko choroby (Ozguroglu 2020), n (%)		
Wysokie (<i>high</i>)	289 (55,0%)	286 (54,3%)
Niskie (<i>low</i>)	236 (45,0%)	241 (45,7%)

BPI-SF – z ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*, FACT-P – z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*;

[^] u 27 (46,6%) pacjentów z grupy APA+ADT i 22 (40,0%) pacjentów z grupy PBO+ADT leczonych wcześniej docetaksem status węzłów chłonnych określono jako N1 w klasyfikacji TNM;

⁵ zakres wyników wynosi od 0 do 10, gdzie niższy wynik oznacza niższe natężenie bólu; minimalną istotną różnicą była zmiana wyniku o 2;

[#] zakres wyników wynosi od 0 do 156, gdzie wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem; za minimalną istotną różnicę przyjęto zmianę wyniku o 6 do 10 punktów w ocenie sumarycznej.

Mediana wieku w obu grupach wyniosła prawie 70 lat. Większość chorych była rasy białej (67,4% vs 69,3%) lub azjatyckiej (22,7% vs 20,9%), odpowiednio w grupach APA+ADT vs PBO+ADT. Stan sprawności ponad połowy chorych w obu badanych grupach był oceniony jako prawidłowy w skali ECOG (62,5% vs 66,0%), a jedynie u jednej osoby z grup PBO+ADT oceniony był na 2, czyli wskazujący na niezdolność do pracy i spędzanie w łóżku około połowy dnia. U około dwóch trzecich chorych obu grup rak gruczołu krokowego cechował się niskim zróżnicowaniem, ocenionym w skali Gleasona na > 7. Ponad połowa chorych przy włączeniu do badania miała przerzuty ograniczone wyłącznie do kości, często występowały też przerzuty do węzłów chłonnych (37,9% vs 41,6%).

Wcześniejszą terapię docetaksem otrzymywało 11,0% chorych z grupy APA+ADT i 10,4% z grupy PBO+ADT, w obu grupach mediana zastosowanych cykli docetakselu wynosiła 6. U 17,9% pacjentów z grupy APA+ADT i 15,0% chorych z grupy PBO+ADT na etapie wczesnego raka prostaty była stosowana wcześniejsza terapia w formie prostatektomii lub radioterapii. Mediana poziomu PSA wynosiła 5,97 µg/l w grupie interwencji i 4,02 µg/l w grupie kontrolnej. Większość chorych nie miała dolegliwości bólowych (37,7% vs 38,0%) lub ich nasilenie oceniała jako łagodne (37,1% vs 39,3%). Mediana oceny wyjściowej w formularzu FACT-P wynosiła w obu grupach 113. Większość wykazywała chorobę o wysokim ryzyku (*high-risk*), odpowiednio 55,0% vs 54,3% (Ozguroglu 2020).

5.2.3 Zgodność populacji badania *TITAN* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Badanie *TITAN* było główną próbą kliniczną, na podstawie której wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej APA+ADT w odniesieniu do PBO+ADT w populacji chorych z mCSPC, w związku z czym przeprowadzono ocenę zgodności populacji badania z populacją określoną w projekcie nowego programu lekowego. Główne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu oraz proponowanym programie zestawiono w tabeli poniżej.

Ogółem kryteria selekcji w badaniu *TITAN* były w większości zgodne z tymi przyjętymi w proponowanym programie lekowym. [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania TITAN (ocena wiarygodności zewnętrznej).

Kategoria	[REDACTED]	Główne kryteria selekcji w badaniu TITAN	[REDACTED]
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
Kryteria związane z rakiem gruczołu krokowego	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona przez badacza diagnoza gruczolakoraka gruczołu krokowego[^] • Obecność przerzutów odległych, udokumentowanych na podstawie $\geq 1^{\#}$ zmiany w badaniu scyntygraficznym kości z lub bez przerzutów trzewnych lub do węzłów chłonnych; w przypadku pacjentów z pojedynczą zmianą przerzutową w układzie kostnym wymagane było jej potwierdzenie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego 	[REDACTED]

Kategoria		Główne kryteria selekcji w badaniu TITAN	
Kryteria związane ze stanem pacjenta		<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-1^{&} 	
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wrażliwi na hormonoterapię, nieprzyjmujący terapii supresji androgenowej w czasie progresji choroby • Terapia supresji androgenowej musiała być rozpoczęta ≥ 14 dni przed randomizacją • Pacjenci otrzymujący agonistów GnRH w ciągu 28 dni przed randomizacją musieli przyjmować antyandrogen I generacji przez ≥ 14 dni przed randomizacją; terapia lekiem antyandrogenowym musiała być zakończona przed randomizacją • Dozwolone było wcześniejsze stosowanie docetakselu (≤ 6 cykli, w tym ostatnia dawka ≤ 2 miesiące przed randomizacją, bez dowodów progresji podczas leczenia lub przed randomizacją), terapia supresji androgenowej ($\leq 6^s$ miesięcy na etapie raka przerzutowego hormonowrażliwego $\leq 3^@$ lata dla raka wczesnego, terapia raka wczesnego musiała być zakończona ≥ 1 rok przed randomizacją), 1 kurs radioterapii (zakończony przed randomizacją) lub leczenia chirurgicznego w leczeniu objawowym związanym z chorobą przerzutową oraz inne terapie miejscowe raka wczesnego (np. radioterapia, resekcja gruczołu krokowego) ukończone ≥ 1 rok przed randomizacją 	

Kategoria		Główne kryteria selekcji w badaniu TITAN	
Inne		<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat (lub wiek pozwalający wyrazić świadomą zgodę i wziąć udział w badaniu w miejscu badania) 	
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
Kryteria związane z rakiem gruczołu krokowego		<ul style="list-style-type: none"> Badanie histopatologiczne wskazujące na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczołu krokowego 	
Kryteria związane ze stanem pacjenta		<p>Odpowiednia czynność wątroby, określona na podstawie badań laboratoryjnych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny w surowicy krwi $> 2,0 \times$ GGN 	
Kryteria związane z chorobami współistniejącymi		<ul style="list-style-type: none"> Ciężka lub niestabilna dławica piersiowa Zawał mięśnia sercowego Objawowa zastoinowa niewydolność serca Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze Klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) Predyspozycja lub dodatni wywiad w kierunku drgawek (w tym wcześniejsze zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przejściowy atak niedokrwienny lub utrata przytomności w ciągu roku przed randomizacją, obecna malformacja tętniczo-żylna w mózgu lub obecność mas wewnątrzczaszkowych powodujących obrzęk lub efekt masy, np. nerwiak oponkowy lub oponiak) Klinicznie istotne arytmie komorowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją 	
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem		<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie innym antyandrogenem nowej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorem CYP17 (np. octanem abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucelem-T), radiofarmaceutykami oraz metodami leczenia raka gruczołu krokowego innymi niż podane w kryteriach włączenia 	

Kategoria		Główne kryteria selekcji w badaniu TITAN	
Inne		<ul style="list-style-type: none"> Stwierdzona alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja apalutamidu lub innego składnika preparatu apalutamidu 	

[^] według oryginalnego protokołu włączano jedynie pacjentów z małym obciążeniem przerzutami (*low-volume*). Kryterium to usunięto wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[#] w oryginalnym protokole wymagana była obecność co najmniej 2 przerzutów do kości. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[&] według oryginalnego protokołu włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[§] według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu przerzutowego raka prostaty wynosił 3 miesiące dla pacjentów niestosujących wcześniej docetakselu oraz 6 miesięcy dla pacjentów, którzy wcześniej stosowali docetaksel. Kryterium ujednolicono wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[@] według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu wczesnego raka prostaty wynosił 6 miesięcy. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.);

[>] obecność przerzutów do narządów trzewnych była niedozwolona w oryginalnej wersji protokołu. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.).

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

Chorzy w badaniu TITAN byli przydzielani do grup otrzymujących apalutamid w dawce 240 mg doustnie raz dziennie lub placebo, również przyjmowane doustnie raz dziennie. Dodatkowo, w obu grupach była stosowana ciągła terapia supresji androgenowej (ADT, z ang. *Androgen-Deprivation Therapy*) w postaci kastracji farmakologicznej (agonista lub antagonisty GnRH – wybór należał do badacza) lub kastracji chirurgicznej.

W próbie TITAN przewidziano możliwość czasowego odstawienia lub redukcji dawki w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o określonym stopniu. Możliwa była dwukrotna redukcja dawki w przypadku nawracającej toksyczności – do 180 i 120 mg. W protokole badania określone były również kryteria przerywania leczenia – nieustępowanie zdarzeń niepożądanych pomimo dwukrotnej redukcji dawki i wystąpienie drgawek lub neurotoksyczności stopnia 4.

W protokole opisano również dodatkowe terapie, których stosowanie było dozwolone lub zabronione w czasie badania. Dozwolone było m.in. krótkie stosowanie leków opioidowych, interwencje chirurgiczne związane z miejscową progresją nowotworu, przyjmowanie niektórych suplementów diety czy bisfosfonianów i denosumabu (pod warunkiem stałego dawkowania przez co najmniej 28 dni przed randomizacją). Pacjenci mogli również stosować immunoglobulinę z powodów innych niż nowotwór złośliwy, mogli też mieć przeprowadzane transfuzje krwi lub podawane hematopoetyczne czynniki wzrostu. Niedozwolone było na przykład stosowanie leków mogących powodować drgawki lub obniżające próg drgawkowy, terapii przeciwnowotworowych innych niż stosowane w ramach badania oraz środków

mogących mieć działanie hormonalne na raka gruczołu krokowego. Zalecano również ograniczenie stosowania substancji wpływających silnie na metabolizm cytochromu CYP3A4 oraz zabroniono długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów.

Szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w badaniu *TITAN* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *TITAN*; APA+ADT vs PBO+ADT (*Chi 2019*).

	APA+ADT	PBO+ADT
Dawkowanie APA/placebo	Apalutamid [APA] w dawce 240 mg (4 tabletki, 60 mg apalutamidu w każdej) przyjmowany doustnie raz dziennie z lub bez posiłku	Placebo (4 tabletki) przyjmowane doustnie raz dziennie z lub bez posiłku
Terapia supresji androgenowej	Wszyscy pacjenci pozostawali na ciągłej terapii supresji androgenowej (agonista/antagonista GnRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór między agonistą i antagonistą GnRH pozostawiono badaczowi. Dawkowanie ADT było zgodne z charakterystyką odpowiedniego produktu leczniczego.	
Zmiany dawkowania APA/placebo	W protokole badania określono zasady zmiany dawkowania apalutamidu lub placebo w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane stopnia 1 lub 2 – bez zmian lub wstrzymanie podawania APA/placebo do powrotu danego parametru do stanu wyjściowego; • zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 – wstrzymanie podawania APA/placebo dopóki zdarzenie niepożądane nie osiągnie stopnia 1 lub nie ustąpi, następnie powrót do pełnej dawki APA/placebo; • nawrót zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 – wstrzymanie podawania APA/placebo dopóki zdarzenie niepożądane nie osiągnie stopnia 1 lub nie ustąpi. W przypadku nawracającej toksyczności dozwolone były 2 redukcje dawki APA/placebo – do 180 mg (3 tabletek), a następnie do 120 mg (2 tabletek). W przypadku dalszego nieustępowania toksyczności należało trwale zaprzestać podawania APA/placebo; • pierwsze wystąpienie drgawek dowolnego stopnia lub neurotoksyczność stopnia 4 – trwale zaprzestanie podawania APA/placebo. Powrót do większej dawki możliwy był jedynie za pisemną zgodą sponsora badania.	
Dozwolone terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> • Sporadyczne, krótkotrwałe schematy terapii opioidowymi lekami w celu kontroli objawów bólowych. • Stosowanie interwencji i procedur chirurgicznych oraz zakładanie stentów moczowodowych w celu opanowania powikłań związanych z miejscową progresją nowotworu. • Stosowanie bisfosfonianów i denosumabu zgodne z zalecanym dawkowaniem w ramach leczenia przerzutów do kości. Wymagane było przyjmowanie stałej dawki tych preparatów przez co najmniej 28 dni przed randomizacją lub zgoda na niestosowanie ich do czasu progresji w badaniu radiograficznym. Bisfosfoniany i denosumab dozwolone były w dawkach stosowanych w zapobieganiu osteoporozie. • Konwencjonalne suplementy multiwitaminowe, seleniu lub soi. • Transfuzje oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu zgodnie z lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej. 	

	APA+ADT	PBO+ADT
	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie immunoglobulin z powodów innych niż nowotwór złośliwy zgodnie z lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej. W leczeniu wysypki zalecane były glikokortykosteroidy miejscowe i systemowe i doustne leki przeciwhistaminowe. 	
	Leki powodujące drgawki lub obniżające próg drgawkowy:	
	<ul style="list-style-type: none"> Atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kłozapina, olanzapina, rysperydon, zyprazydon) Bupropion Lit Petydyna Leki przeciwpsychotyczne będące pochodnymi fenotiazyny (np. chloropromazyne, mezorydazyne, tiorydazyne) Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mirtazapina) Aminofilina/teofilina 	
	Inne:	
Zabronione terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> Terapie w trakcie badań Octan abirateronu lub inne inhibitory CYP17 Inne leki hormonalne stosowane w terapii raka gruczołu krokowego Inne leki przeciwnowotworowe Radioterapia w leczeniu nowej bolesnej zmiany przerzutowej nieobecnej podczas oceny wyjściowej Inhibitory 5-α-reduktazy Chemioterapia Immunoterapia lub szczepienia w terapii nowotworu złośliwego Inne antyandrogeny (np. bicalutamid, nilutamid, flutamid, octan cyproteronu, enzalutamid) Bisfosfonian lub denosumab stosowane w związku z przerzutami do kości (poza sytuacją, gdy pacjent przyjmował stabilne dawki danych preparatów w okresie co najmniej 28 dni przed randomizacją). Bisfosfoniany i denosumab dozwolone były w dawkach stosowanych w zapobieganiu osteoporozie. Ketokonazol (lub inne azole, np. flukonazol, itraconazol) stosowany ogólnoustrojowo Dietylostilbestrol (DES) lub związki podobne Inne preparaty (np. granat, jego sok lub palma sabałowa), o których uważa się, że mają działanie hormonalne na raka gruczołu krokowego Radiofarmaceutyki (np. ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm) Spirololaktone 	
Terapie dodatkowe podlegające ograniczeniu	<ul style="list-style-type: none"> Zalecano unikanie (w miarę możliwości) stosowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 Zalecono szczególną ostrożność przy stosowaniu substancji będących substratami CYP3A4 z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym Niedozwolone było długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów – krótkotrwałe stosowanie (do 4 tygodni włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki) dozwolone było w przypadku istnienia wskazań klinicznych 	

W badaniu *TITAN* nie określono maksymalnego czasu trwania terapii. Pacjenci przyjmowali leczenie do momentu:

- Wystąpienia progresji radiograficznej i obniżenie stanu sprawności do ECOG 3 lub więcej, wynikające z progresji raka prostaty;
- Wystąpienia progresji klinicznej (nawet bez dowodów radiograficznych progresji choroby) definiowanej jako konieczność rozpoczęcia z powodu progresji nowotworu co najmniej jednego z poniższych:
 - kolejnej linii systemowego leczenia przeciwnowotworowego raka gruczołu krokowego;
 - radioterapii zmian przerzutowych (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej przerzutów obecnych wyjściowo);
 - interwencji chirurgicznej z powodu powikłań związanych z progresją zmian przerzutowych (z wyjątkiem interwencji chirurgicznej z powodu powikłań progresji lokoregionalnej);
 - przewlekłego zastosowania opioidów z powodu raka gruczołu krokowego (definiowane jako zastosowanie postaci doustnej co najmniej 3 tygodnie lub w podaniu parenteralnym co najmniej 7 dni, w przypadku dotychczas stosujących opioidy konieczność zwiększenia łącznej dawki dziennej o co najmniej 30% we wspomnianych okresach) Stosowanie leków opioidowych doraźnie lub przewlekłe z przyczyn innych niż rak prostaty nie wymagało zakończenia terapii.

Sama progresja w badaniu radiograficznym bez progresji klinicznej i bez zastosowania terapii alternatywnej nie wymagała zakończenia badanej terapii. Izolowany wzrost lub zmiana poziomu PSA nie były wskazaniem do przerywania terapii ani nie wskazywały progresji choroby przy braku progresji klinicznej lub progresji w badaniu radiograficznym.

Leczenie przerywano również w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, tj. konieczności redukcji dawki więcej niż dwukrotnie z powodu zdarzenia niepożądanego o nasileniu stopnia 3 lub wyższego, wystąpienia drgawek dowolnego stopnia lub neurotoksyczności o nasileniu stopnia 4 lub wyższego. Leczenie mogło też być zakończone w związku z decyzją badacza związanej z bezpieczeństwem pacjenta, w związku z decyzją samego pacjenta lub w przypadku przełamania zaślepienia z powodu innego niż decyzja niezależnej komisji nadzorującej dane w badaniu.

W przypadku korzystnych wyników analizy przeżycia całkowitego lub rPFS podczas którejkolwiek z analiz i przy zniesieniu zaślepienia zaplanowano umożliwienie wszystkim uczestnikom badania udział w fazie

rozszerzonego dostępu do leczenia *open-label* przez okres maksymalnie 3 lat. Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *TITAN* skuteczność kliniczną leczenia apalutamidem oceniano w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, liczącej 1052 chorych: 525 w grupie przyjmującej apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową (APA+ADT) oraz 527 w grupie otrzymującej terapię antyandrogenową oraz placebo (PBO+ADT). Pacjenci byli poddani randomizacji w okresie od 15 grudnia 2015 r. do 25 lipca 2017 r. Za datę odcięcia danych dla pierwszej analizy *interim* przyjęto 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji wtedy wynosiła 22,7 miesiąca (IQR: 19,4; 25,8), a mediana czasu otrzymania leczenia zgodnie z protokołem wynosiła 20,5 miesiąca (IQR: 14,9; 24,7) w grupie APA+ADT oraz 18,3 miesiąca (IQR: 10,3; 22,9) w grupie PBO+ADT. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* przedstawiono informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy (końcowa analiza OS). Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem. W dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 39,3 miesiąca w grupie APA+ADT, 20,2 miesiąca w całej grupie placebo i 15,4 miesiąca w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie APA+ADT z grupy kontrolnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (APD Apalutamid 2021).

Jako główne punkty końcowe oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowymi punktami końcowymi były: czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do pogorszenia bólu, czas do przewlekłego stosowania opioidów oraz czas do wystąpienia zdarzeń kostnych. Ponadto badacze jako eksploracyjne punkty końcowe (*exploratory end points*) oceniali czas do progresji swoistego antygeny sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*), drugie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS2) oraz czas do objawowej miejscowej progresji choroby. Dodatkowo analizowano wyniki oceny jakości życia na

podstawie oceny pacjentów (PROs HRQoL, z ang. *patient-reported outcomes for health-related quality of life*) oraz czas do wystąpienia oporności na kastrację.

Na podstawie hierarchicznej strategii testowania, po uzyskaniu istotnych statystycznie wyników dla głównych punktów końcowych, dodatkowe punkty końcowe testowano według nadanej im wagi, w kolejności od najwyższej wagi do najniższej. Były to odpowiednio: czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do pogorszenia bólu, czas do przewlekłego stosowania opioidów oraz czas do wystąpienia zdarzeń kostnych. Różnice istotne statystycznie osiągnięto jedynie dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (uzyskano wartość $p < 0,05$). W przypadku następnego testowanego punktu – czasu do pogorszenia bólu – nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami (wartość $p > 0,05$), dlatego zaprzestano dalszego formalnego testowania pozostałych dodatkowych punktów końcowych i nie przedstawiono dla nich wartości p .

Definicje wymienionych punktów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Definicje punktów końcowych badania TITAN (Chi 2019).

Punkt końcowy	Definicja
Główne punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Jako progresję uznawano zmiany w tkankach miękkich, obrazowane przy użyciu tomografii komputerowej (CT) lub metodą rezonansu magnetycznego (MRI), bądź nowe zmiany kostne, wykryte przy scyntygrafii kości.
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.
Dodatkowe punkty końcowe	
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC, z ang. <i>time to initiation of cytotoxic chemotherapy</i>)	Czas od randomizacji do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (w przypadku pacjentów bez takiego leczenia dane były cenzorowane w dacie ostatniego kontaktu z nimi).
Czas do pogorszenia bólu (ang. <i>time to pain progression</i>)	<p>Czas od randomizacji do progresji bólu w ocenie na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF, z ang. <i>Brief Pain Inventory–Short Form</i>)^A. Progresję bólu zdefiniowano jako średni wzrost ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu > 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie zmniejszono dawki leczenia opioidami lub u których rozpoczęto leczenie przewlekłe opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>Do oceny tego punktu końcowego użyto pytania 3 (<i>item 3</i>) formularza BPI-SF. Skala zawarta w formularzu przyjmuje wartości 0-10, przy czym 0 oznacza brak bólu, natomiast 10 – najsilniejszy ból jaki pacjent może sobie wyobrazić. Za minimalną istotną zmianę uznawano zmianę o 2 punkty. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła progresja bólu, dane były cenzorowane w dacie ostatniej przeprowadzonej u nich oceny.</p>

Punkt końcowy	Definicja
Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. <i>time to chronic opioid use</i>)	<p>Czas od randomizacji do rozpoczęcia przewlekłego leczenia opioidami. Przewlekłe leczenie opioidami definiowano jako podawanie opioidowych środków przeciwbólowych doustnie przez okres ≥ 3 tygodni lub w formie innej niż doustna przez ≥ 7 dni.</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych opioidami w momencie włączenia do badania, leczenie przewlekłe definiowano jako zwiększenie łącznej dziennej dawki opioidów o $\geq 30\%$ trwające dla leków doustnych przez ≥ 3 tygodnie lub przez ≥ 7 dni dla leków w formie innej niż doustna.</p> <p>Podawanie leków opioidowych w razie potrzeby (<i>as needed</i>), niezaplanowane wcześniej, lub przedłużone stosowanie opioidów w leczeniu innym niż rak gruczołu krokowego, nie wymagało przerwania analizowanego leczenia u pacjenta.</p>
Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. <i>time to skeletal-related event</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, rozumianego jako złamanie patologiczne kości, ucisk na rdzeń kręgowy bądź wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.
Czas do wystąpienia oporności na kastrację (<i>castration resistance</i>) ^{^^}	Czas od randomizacji do wystąpienia: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych, w zależności co wystąpi pierwsze.
Eksploracyjne punkty końcowe (<i>exploratory end points</i>)	
Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. <i>time to PSA progression</i>)	Czas od randomizacji do progresji swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. <i>prostate-specific antigen</i>) według kryteriów PCWG2 (w przypadku spadku od wartości wyjściowej zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości nadir, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później).
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby określonej przez badacza (<i>investigator-determined disease progression</i>) (progresja PSA, progresja w obrazowaniu lub progresja kliniczna) w czasie kiedy pacjent otrzymał kolejną terapię w leczeniu raka gruczołu krokowego, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Czas do progresji lokalnej objawów (ang. <i>time to symptomatic local progression</i>)	Czas od randomizacji do progresji lokalnej objawów.

[^] szczegółowy opis kwestionariusza BPI-SF przedstawiono w załączniku;

^{^^} punkt dodatkowy przedstawiony w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021*.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Badacze raportowali ocenę przeżycia całkowitego dla dwóch okresów obserwacji (*interim* po okresie obserwacji o medianie 22,7 miesiąca i końcowej po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące), której wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie całkowite; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525			PBO+ADT, N = 527			HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem OS, n (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem OS, n (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 22,7 miesiąca						
83 (15,8%)	NO	82,4% (78,4%; 85,8%)	117 (22,2%)	NO	73,5% (68,7%; 77,8%)	0,67 (0,51; 0,89) p = 0,005

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** łącznie wystąpiło 405 zdarzeń;

NO nie osiągnięto.

Wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w okresie obserwacji o medianie 22,7 miesiąca w grupie przyjmującej badaną interwencję raportowano o ponad 33% mniej zgonów niż w grupie otrzymującej leczenie kontrolne, a różnice te były istotne statystycznie: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005. W obu grupach mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek 24-miesięcznego przeżycia był większy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%, co wskazywało na korzyści zastosowania apalutamidu.

Tak samo jak w przypadku analizy PFS, główna analiza przeżycia całkowitego została wykonana przy użyciu testu log-rank ze stratyfikacją według oceny nowotworu wg skali Gleasona (≤ 7 vs > 7), regionu geograficznego (Ameryka Północna i UE vs pozostałe kraje) oraz wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie), natomiast analizę w wybranych podgrupach przeprowadzono bez stratyfikacji.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Wyniki analizy w podgrupach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Ocena OS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)	
	APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT		
Ogółem (bez stratyfikacji)	83/525 (15,8%)	117/527 (22,2%)	NO	NO	0,68 (0,51; 0,90)	
Ocena sprawności według skali ECOG	0	41/328 (12,5%)	60/348 (17,2%)	NO	NO	0,71 (0,47; 1,05)
	1	42/197 (21,3%)	57/178 (32,0%)	NO	NO	0,59 (0,40; 0,89)
Region geograficzny	Ameryka Północna oraz UE	21/173 (12,1%)	29/173 (16,8%)	NO	NO	0,71 (0,40; 1,25)
	Pozostałe	62/352 (17,6%)	88/354 (24,9%)	NO	NO	0,66 (0,48; 0,91)
Wyjściowo przerzuty tylko do kości	Tak	28/289 (9,7%)	53/269 (19,7%)	NO	NO	0,47 (0,30; 0,75)
	Nie	55/236 (23,3%)	64/258 (24,8%)	NO	NO	0,88 (0,61; 1,26)
Wyjściowo przerzuty do narządów trzewnych i kości	Tak	20/56 (35,7%)	25/72 (34,7%)	NO	26,6	0,99 (0,55; 1,77)
	Nie	63/469 (13,4%)	92/455 (20,2%)	NO	NO	0,63 (0,46; 0,87)
Ocena nowotworu wg skali Gleasona	≤ 7	21/174 (12,1%)	34/169 (20,1%)	NO	NO	0,56 (0,33; 0,97)
	> 7	62/351 (17,7%)	83/358 (23,2%)	NO	NO	0,73 (0,52; 1,01)
Wcześniejsze leczenie docel-taksemem	Tak	11/58 (19,0%)	9/55 (16,4%)	NO	NO	1,27 (0,52; 3,09)
	Nie	72/467 (15,4%)	108/472 (22,9%)	NO	NO	0,63 (0,47; 0,85)
Wiek [lata]	< 65	21/149 (14,1%)	43/182 (23,6%)	NO	NO	0,56 (0,33; 0,94)
	65-74	42/243 (17,3%)	51/232 (22,0%)	NO	NO	0,73 (0,48; 1,10)
	≥ 75	20/133 (15,0%)	23/113 (20,4%)	NO	NO	0,74 (0,41; 1,35)
Stężenie swojego antygenu sterczowego (PSA) powyżej mediany	Tak	58/285 (20,4%)	66/241 (27,4%)	NO	NO	0,68 (0,48; 0,97)
	Nie	25/240 (10,4%)	51/286 (17,8%)	NO	NO	0,56 (0,35; 0,91)

Podgrupa		Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej powyżej GGN	Tak	18/60 (30,0%)	25/60 (41,7%)	NO	NO	0,68 (0,37; 1,24)
	Nie	62/443 (14,0%)	86/442 (19,5%)	NO	NO	0,69 (0,49; 0,95)
Aktywność fosfatazy alkalicznej powyżej GGN	Tak	40/177 (22,6%)	61/180 (33,9%)	NO	NO	0,63 (0,42; 0,93)
	Nie	43/346 (12,4%)	56/345 (16,2%)	NO	NO	0,73 (0,49; 1,09)
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
Stopień zaawansowania przerzutów we wstępnej diagnozie	M0	7/85 (8,2%)	11/59 (18,6%)	NO	NO	0,40 (0,15; 1,03)
	M1	71/411 (17,3%)	101/441 (22,9%)	NO	NO	0,72 (0,53; 0,98)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

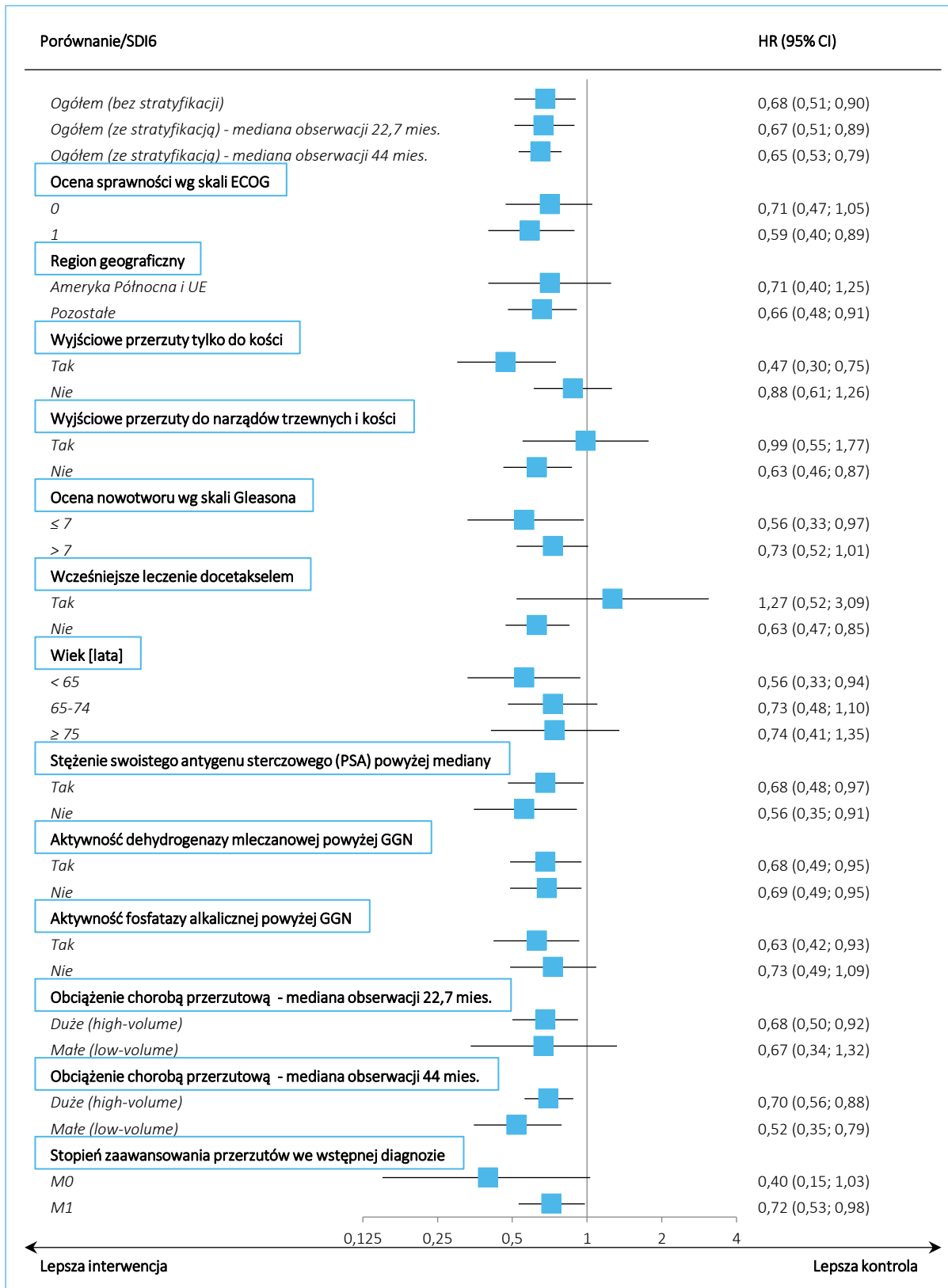
NO nie osiągnięto.

W prawie wszystkich analizowanych podgrupach (wyjątek stanowi jedynie mała podgrupa chorych leczonych wcześniej docetakcelem: 11 versus 9 zgonów, różnice statystycznie nieznaczne) obserwowano spójny kierunek wpływu apalutamidu w odniesieniu do placebo (obu skojarzonych z ADT) w ocenie OS – w ponad połowie z nich odnotowane różnice były istotne statystycznie i wskazywały na znaczenie większość skuteczność analizowanego leku w zmniejszaniu ryzyka zgonu w porównaniu do leczenia w grupie kontrolnej. Brak istotności w niektórych podgrupach mógł wynikać z mniejszej ich liczebności i odnotowanej mniejszej liczby zdarzeń.



Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).



Dodatkowo w odnalezionym abstrakcie doniesienia konferencyjnego (*Ozguroglu 2020*), przedstawiono wyniki oceny OS w podgrupach chorych z wysokim (*high risk*) lub niskim (*low risk*) ryzykiem choroby. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Dodatkowa analiza OS w analizie w podgrupach ze względu na czynniki ryzyka; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (*Ozguroglu 2020*).

Podgrupa	APA+ADT		PBO+ADT		HR (95% CI), p
	Odsetek pacjentów (%)	24-miesięczne OS	Odsetek pacjentów (%)	24-miesięczne OS	
Pacjenci z wysokim ryzykiem (<i>high risk patients</i>)	38%	76%	bd.	63%	0,62 (0,45; 0,87), p = 0,005
Pacjenci z niskim ryzykiem (<i>low risk patients</i>)	26%	90%	bd.	85%	0,74 (0,44; 1,25), p = 0,263

Ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z wysokim ryzykiem choroby (*high risk*) było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,87), p = 0,005. W przypadku podgrupy chorych z niskim ryzykiem choroby przerzutowej (*low risk*) różnice były spójne, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej (przypuszczalnie przez mniejszą liczbę zdarzeń u mniej obciążonych pacjentów): HR = 0,74 (95% CI: 0,44; 1,25), p = 0,263. Odsetek 24-miesięcznego OS był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT (76% vs 63% i 90% vs 85%, odpowiednio dla podgrup *high risk* i *low risk*).

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy badania *TITAN* przedstawili ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby ogółem dla grup przyjmujących przypisane interwencje (APA+ADT vs PBO+ADT). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (*Chi 2019*).

APA+ADT, N = 525			PBO+ADT, N = 527			HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem PFS, n (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem PFS, n (%*)	Mediana [miesiące] (95% CI)	24-miesięczne PFS (95% CI)	
134 (25,5%)	NO	68,2% (62,9%; 72,9%)	231 (43,8%)	22,1 (18,5; 32,9)	47,5% (42,1%; 52,8%)	0,48 (0,39; 0,60) p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NO nie osiągnięto.

Wśród pacjentów leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią antyandrogenową odnotowano o ponad 18 punktów procentowych mniej zdarzeń PFS w porównaniu do grupy pacjentów, którzy

otrzymywali ADT oraz placebo: 25,5% vs 43,8%. Była to różnica istotna statystycznie, na co wskazywał podany przez badaczy współczynnik hazardu HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p < 0,001$. Analiza dla wszystkich pacjentów ogółem została przeprowadzona za pomocą testu log-rank ze stratyfikacją według oceny nowotworu za pomocą skali Gleasona (≤ 7 vs > 7 , w skali od 2 do 10, gdzie wyższy wynik oznacza większy stopień złośliwości nowotworu), regionu geograficznego (Ameryka Północna i Unia Europejska vs pozostałe kraje) oraz wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie pacjentów leczonych apalutamidem, zaś w grupie przyjmującej placebo mediana PFS wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.

Badacze przedstawili osobno wyniki analizy dla poszczególnych podgrup. Analiza ta została przeprowadzona bez stratyfikacji, stąd różniący się wynik HR dla ogólnej populacji badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena PFS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)	
	APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT		
Ogółem (bez stratyfikacji)	134/525 (25,5%)	231/527 (43,8%)	NO	22,1	0,49 (0,40; 0,61)	
Ocena sprawności według skali ECOG	0	79/328 (24,1%)	142/348 (40,8%)	NO	30,5	0,52 (0,39; 0,68)
	1	55/197 (27,9%)	89/178 (50,0%)	28,7	15,0	0,42 (0,30; 0,59)
Region geograficzny	Ameryka Północna oraz UE	32/173 (18,5%)	67/173 (38,7%)	NO	30,5	0,43 (0,28; 0,66)
	Pozostałe	102/352 (29,0%)	164/354 (46,3%)	NO	21,4	0,51 (0,40; 0,65)
Wyjściowo przerzuty tylko do kości	Tak	49/289 (17,0%)	102/269 (37,9%)	NO	32,9	0,38 (0,27; 0,54)
	Nie	85/236 (36,0%)	129/258 (50,0%)	NO	18,2	0,60 (0,46; 0,80)
Wyjściowo przerzuty do narządów trzewnych i kości	Tak	25/56 (44,6%)	38/72 (52,8%)	23,7	14,9	0,71 (0,43; 1,18)
	Nie	109/469 (23,2%)	193/455 (42,4%)	NO	23,0	0,46 (0,37; 0,59)

Podgrupa		Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT	
Ocena nowotworu wg skali Gleasona	≤ 7	41/174 (23,6%)	65/169 (38,5%)	NO	30,5	0,53 (0,36; 0,78)
	> 7	93/351 (26,5%)	166/358 (46,4%)	NO	18,6	0,48 (0,37; 0,61)
Wcześniejsze leczenie docetaksalem	Tak	10/58 (17,2%)	19/55 (34,5%)	NO	22,1	0,47 (0,22; 1,01)
	Nie	124/467 (26,6%)	212/472 (44,9%)	NO	22,0	0,49 (0,39; 0,62)
Wiek [lata]	< 65	40/149 (26,8%)	85/182 (46,7%)	NO	18,4	0,45 (0,31; 0,66)
	65-74	61/243 (25,1%)	105/232 (45,3%)	NO	22,0	0,47 (0,34; 0,64)
	≥ 75	33/133 (24,8%)	41/113 (36,3%)	NO	32,9	0,65 (0,41; 1,03)
Stężenie swobodnego antygenu sterczowego (PSA) powyżej mediany	Tak	92/285 (32,3%)	119/241 (49,4%)	NO	15,4	0,51 (0,39; 0,67)
	Nie	42/240 (17,5%)	112/286 (39,2%)	NO	30,5	0,39 (0,27; 0,56)
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej powyżej GGN [^]	Tak	21/60 (35,0%)	30/60 (50,0%)	22,4	14,6	0,57 (0,33; 1,00)
	Nie	109/443 (24,6%)	191/442 (43,2%)	NO	23,0	0,48 (0,38; 0,61)
Aktywność fosfatazy alkalicznej powyżej GGN [^]	Tak	69/177 (39,0%)	98/180 (54,4%)	22,4	14,7	0,54 (0,40; 0,74)
	Nie	64/346 (18,5%)	133/345 (38,6%)	NO	30,5	0,42 (0,31; 0,57)
Stopień zaawansowania przerzutów w momencie diagnozy wstępnej	M0	17/85 (20,0%)	23/59 (39,0%)	NO	NO	0,41 (0,22; 0,78)
	M1	108/411 (26,3%)	196/441 (44,4%)	NO	22,0	0,49 (0,39; 0,63)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

GGN górna granica normy;

NO nie osiągnięto.

Leczenie apalutamidem zmniejszyło ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu do leczenia kontrolnego w każdej z analizowanych podgrup. W większości ocenianych podgrup różnice te były znamienne statystycznie – wyjątek stanowili pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych i kości obecnymi wyjściowo, chorzy otrzymujący wcześniej leczenie docetaksalem, pacjenci w wieku 75 lat

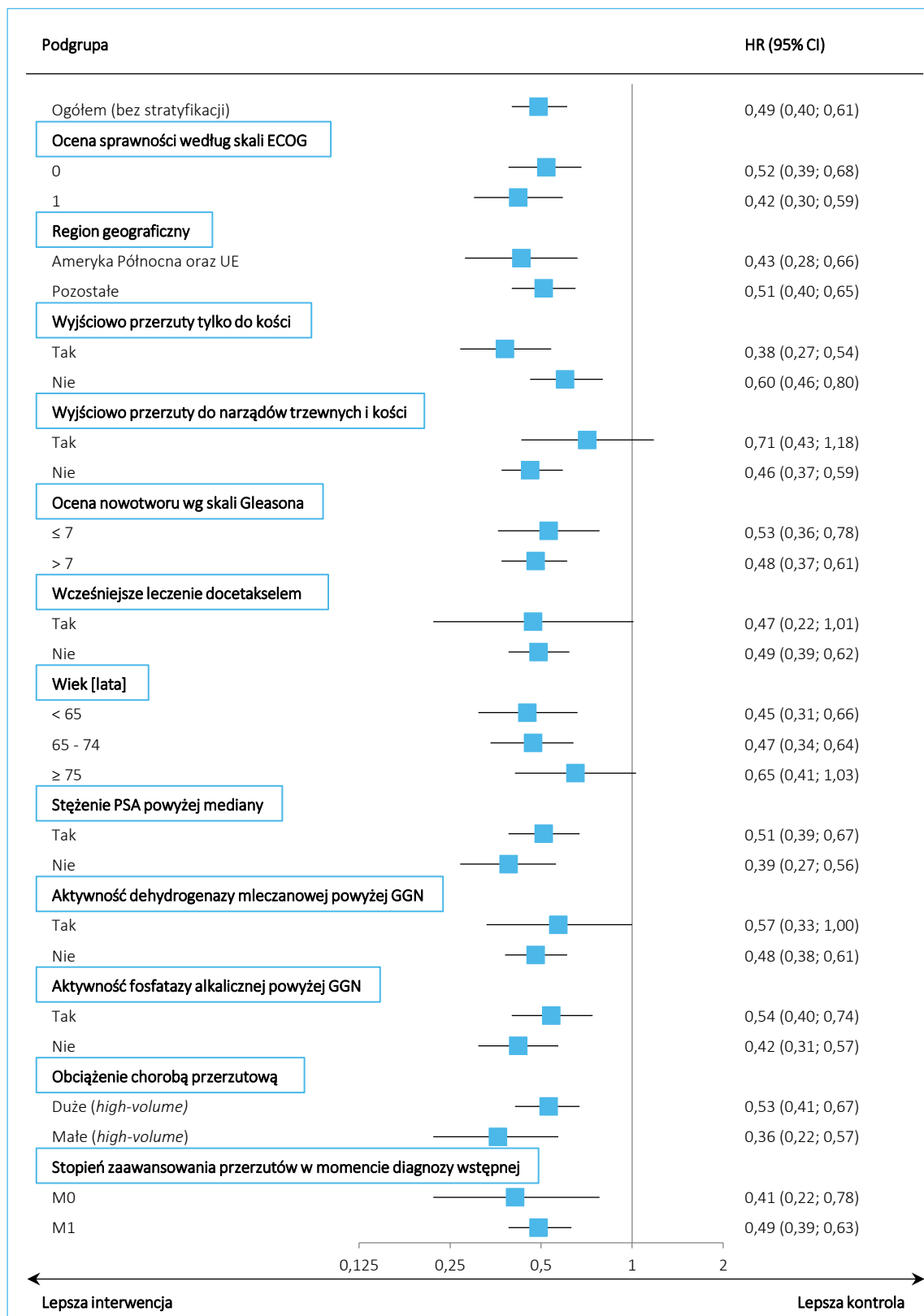
Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

lub więcej oraz chorzy z aktywnością dehydrogenazy mleczanowej powyżej górnej granicy normy. Warto zauważyć, że kierunek efektu w każdym z tych przypadków jest jednak zgodny z wynikiem głównej oceny, czyli wskazuje na korzyść apalutamidu. Brak istotności w wymienionych wyżej podgrupach mógł wynikać z mniejszej ich liczebności i odnotowanej mniejszej liczby zdarzeń. Istotny wpływ apalutamidu w porównaniu do grupy kontrolnej w opóźnieniu wystąpienia progresji choroby lub zgonu odnotowano zarówno dla pacjentów z **niskim, jak i wysokim obciążeniem chorobą przerzutową**, odpowiednio $HR = 0,36$ (95% CI: 0,22; 0,57) i $HR = 0,53$ (0,41; 0,67).

Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).



Ponadto odnaleziono abstrakt doniesienia konferencyjnego (Ozguroglu 2020), w którym zaprezentowano wyniki oceny PFS w podgrupach chorych z wysokim (*high risk*) lub niskim (*low risk*) ryzykiem choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na ryzyko choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Ozguroglu 2020).

Podgrupa	APA+ADT	PBO+ADT	HR (95% CI), p
	Odsetek pacjentów (%)	Odsetek pacjentów (%)	
Pacjenci z wysokim ryzykiem (<i>high risk patients</i>)	38%	bd.	0,44 (0,34; 0,57), p < 0,0001
Pacjenci z niskim ryzykiem (<i>low risk patients</i>)	26%	bd.	0,54 (0,38; 0,78), p = 0,001

Zarówno w przypadku pacjentów z wysokim (*high risk*) jak i niskim (*low risk*) ryzykiem, ryzyko progresji choroby było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001 w podgrupie *high risk* i HR = 0,54 (95% CI: 0,38; 0,78), p < 0,001 w podgrupie *low risk*.

5.4.3 Dodatkowe punkty końcowe

Główne punkty końcowe wykazały istotność statystyczną, więc badacze, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, analizowali kolejno dodatkowe punkty końcowe, według nadanej im wagi: czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do pogorszenia bólu, czas do przewlekłego stosowania opioidów i czas do wystąpienia zdarzeń kosztnych

5.4.3.1 Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC)

Pierwszym dodatkowym punktem końcowym był czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC) – wyniki analizy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC); APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI), p
Mediana [miesiące]	24-miesięczny TTIC (95% CI)	Mediana [miesiące]	24-miesięczny TTIC (95% CI)	
NO	91% (88%; 93%)	NO	78% (73%; 82%)	0,39 (0,27; 0,56), p < 0,0001

NO nie osiągnięto.

Wśród pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową, odsetek pacjentów z 24-miesięcznym czasem wolnym od rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej był wyższy w porównaniu do chorych przyjmujących terapię antyandrogenową z placebo: 91% vs 78%, a ryzyko konieczności rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej istotnie mniejsze HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), $p < 0,0001$. W obu grupach mediana czasu do zdarzenia nie została osiągnięta.

Autorzy raportowali także liczbę pacjentów, u których zastosowano poszczególne kolejne terapie. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Kolejne linie leczenia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)¹.

Terapia	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Terapia przedłużająca życie (<i>life-prolonging therapy</i>) w leczeniu raka gruczołu krokowego ²	64/170 (37,6%)	165/271 (60,9%)	0,62 (0,50; 0,77) $p < 0,0001$	-0,23 (-0,33; -0,14) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
Terapia ogólnoustrojowa ³ :	87/170 (51,2%)	190/271 (70,1%)	0,73 (0,62; 0,86) $p = 0,0002$	-0,19 (-0,28; -0,10) NNT = 6 (4; 11) $p < 0,0001$
• Terapia hormonalna:	44/170 (25,9%)	98/271 (36,2%)	0,72 (0,53; 0,97) $p = 0,0286$	-0,10 (-0,19; -0,02) NNT = 10 (6; 65) $p = 0,0209$
○ Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem	21/170 (12,4%)	45/271 (16,6%)	0,74 (0,46; 1,20) $p = 0,2282$	-0,04 (-0,11; 0,02) $p = 0,2095$
○ Bicalutamid	16/170 (9,4%)	31/271 (11,4%)	0,82 (0,46; 1,46) $p = 0,5039$	-0,02 (-0,08; 0,04) $p = 0,4932$
○ Enzalutamid	3/170 (1,8%)	17/271 (6,3%)	0,28 (0,08; 0,95) $p = 0,0403$	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 23 (13; 100) $p = 0,0116$
○ Inne ⁴	4/170 (2,4%)	5/271 (1,8%)	1,28 (0,35; 4,68) $p = 0,7140$	0,01 (-0,02; 0,03) $p = 0,7208$
• Chemioterapia:	35/170 (20,6%)	73/271 (26,9%)	0,76 (0,54; 1,09) $p = 0,1372$	-0,06 (-0,14; 0,02) $p = 0,1223$
○ Docetaksel	29/170 (17,1%)	67/271 (24,7%)	0,69 (0,47; 1,02) $p = 0,0630$	-0,08 (-0,15; 0,00) $p = 0,0492$
○ Kabazytaksel	1/170 (0,6%)	2/271 (0,7%)	0,80 (0,07; 8,72) $p = 0,8526$	0,00 (-0,02; 0,01) $p = 0,8485$
○ Inne ⁵	5/170 (2,9%)	4/271 (1,5%)	1,99 (0,54; 7,32) $p = 0,2989$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,3250$
• Inna terapia:	8/170 (4,7%)	19/271 (7,0%)	0,67 (0,30; 1,50) $p = 0,3308$	-0,02 (-0,07; 0,02) $p = 0,3047$
○ Rad-223	2/170 (1,2%)	4/271 (1,5%)	0,80 (0,15; 4,30) $p = 0,7921$	0,00 (-0,02; 0,02) $p = 0,7863$

Terapia	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
o Sipuleucel-T	2/170 (1,2%)	5/271 (1,8%)	0,64 (0,13; 3,25) p = 0,5881	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5653
o Inne ⁶	4/170 (2,4%)	10/271 (3,7%)	0,64 (0,20; 2,00) p = 0,4406	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4126

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 dane uzyskane z suplementu do publikacji *Chi 2019*;

2 włączając docetaksel, octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid, kabazytaksel, rad-223 oraz sipuleucel-T;

3 niektórzy pacjenci pozostawali w zaślepieniu po zakończeniu leczenia oraz przed kolejną terapią, aby umożliwić włączenie do kolejnego badania klinicznego;

4 włączając dietylostybestrol, flutamid i cyproteron;

5 włączając etopozyd, paklitaksel, estramustynę, karboplatinę i cisplatinę;

6 włączając kwas zoledronowy, klodronian, prednizolon i prednizon;

NO nie osiągnięto.

Kolejne terapie były wdrażane u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych przyjmujących placebo. W kolejnej linii leczenia terapię przedłużającą życie w leczeniu raka gruczołu krokowego otrzymywało istotnie mniej chorych z grupy APA+ADT w porównaniu do pacjentów z grupy PBO+ADT (37,6% vs 60,9%), RR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,77), $p < 0,0001$, NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Terapię ogólnoustrojową kolejnej linii otrzymywało łącznie 51,2% w grupie chorych leczonych apalutamidem oraz 70,1% w grupie przyjmujących leczenie kontrolne, również w tym przypadku różnice były znamienne statystycznie, RR = 0,73 (95% CI: 0,62; 0,86), $p = 0,0002$, NNT = 6 (95% CI: 4; 11). W poszczególnych rodzajach terapii, kierunek efektu był zgodny z główną analizą dla leczenia ogólnoustrojowego. Różnice były istotne statystycznie w przypadku dalszej terapii hormonalnej: 8,4% vs 18,6% odpowiednio dla grup APA+ADT i PBO+ADT, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97), $p = 0,0286$, NNT = 10 (95% CI: 6; 65), w tym dla terapii enzalutamidem, RR = 0,28 (95% CI: 0,08; 0,95), $p = 0,0403$, NNT = 23 (95% CI: 13; 100). W przypadku chemioterapii (20,6% vs 26,9% dla APA+ADT vs PBO+ADT) oraz innych dalszych terapii (4,7% vs 7,0% dla APA+ADT vs PBO+ADT), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Badacze podali, że w grupie chorych przyjmujących apalutamid przeżycie było dłuższe niż wśród pacjentów otrzymujących placebo pomimo tego, że w ostatniej grupie więcej chorych otrzymywało terapię przedłużającą życie po zakończeniu leczenia analizowanego w ramach badania.

5.4.3.2 Czas do pogorszenia bólu

Drugim testowanym dodatkowym punktem końcowym był czas do pogorszenia bólu. Ocenę tego punktu przeprowadzono przy użyciu 3 pytania formularza BPI-SF. Pacjenci dokonywali oceny samodzielnie przez 7 następujących po sobie dni każdego cyklu leczenia (przez 6 dni przed oraz 1 dnia każdego nowego cyklu), aż do jego zakończenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji (*Agarwal*

2019 appendix). W publikacji głównej badania *TITAN* (Chi 2019) badacze przedstawili wyniki oceny u pacjentów, którzy wykonali pomiar minimum 1 dnia, a odczuwany przez nich ból zwiększył się z ocenianego ≥ 2 punktów do > 4 punktów. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Czas do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525 Mediana [miesiące]	PBO+ADT, N = 527 Mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
NO	NO	0,83 (0,65; 1,05), p = 0,12

NO nie osiągnięto.

Mediany czasu do pogorszenia bólu w obu grupach nie zostały osiągnięte, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne, p = 0,12. Zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, ponieważ nie osiągnięto istotności statystycznej dla drugiego testowanego punktu końcowego, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane.

5.4.3.3 Czas do przewlekłego stosowania opioidów

Badacze przedstawili osobno wyniki dla czasu do przewlekłego stosowania opioidów – zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do przewlekłego stosowania opioidów; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525 Mediana [miesiące]	PBO+ADT, N = 527 Mediana [miesiące]	HR (95% CI)
NO	NO	0,77 (0,54; 1,11)

W obu grupach została osiągnięta mediana czasu do przewlekłego stosowania opioidów. Zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, badacze nie przedstawili wartości p dla czasu do przewlekłego stosowania opioidów, ale analizując podane przedziały HR można wnioskować, że różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne, choć wartość HR wskazywała na korzyść grupy apalutamidu, HR = 0,77 (95% CI: 0,54; 1,11).

5.4.3.4 Czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE)

Dodatkowo raportowano wyniki dla czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE) – zostały przedstawione w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE); APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525 Mediana [miesiące]	PBO+ADT, N = 527 Mediana [miesiące]	HR (95% CI)
NO	NO	0,80 (0,56; 1,15)

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych nie została osiągnięta w żadnej z grup. Ryzyko TSRE było mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli, HR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,15). Tak jak w przypadku ocenianego wcześniej punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania badacze nie przedstawili wartości p, lecz analizując podane przedziały HR można wnioskować, że różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

5.4.3.1 Czas do oporności na kastrację

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Chi 2021 podane dane o czasie do wystąpienia oporności na kastrację (*castration resistance*), który definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych, w zależności co wystąpi pierwsze. Wyniki prezentuje kolejna tabela.

Tabela 27. Czas do wystąpienia oporności na kastrację; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525 Mediana [miesiące]	PBO+ADT, N = 527 Mediana [miesiące]	HR (95% CI)
NO	11,4	0,34 p < 0,0001

Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 11,4 miesiąca. Ryzyko wystąpienia udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych (w zależności co wystąpiło pierwsze) było znacznie mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli, HR = 0,34, p < 0,0001.

5.4.4 Eksploracyjne punkty końcowe

Badacze przedstawili wyniki dla pozostałych klinicznie istotnych punktów końcowych. Autorzy zaznaczyli, że dodatkowa ocena stanowi analizę eksploracyjną i nie zakładano osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej dla żadnego z poniższych punktów.

5.4.4.1 Czas do progresji PSA (TTPP)

Raportowano osobno wyniki dla analizy czasu do progresji PSA (TTPP) – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 28. Czas do progresji PSA; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525		APA+ADT, N = 527		HR (95% CI)
Mediana [miesiące]	24-miesięczny TTPP (95% CI)	Mediana (95% CI) [miesiące]	24-miesięczny TTPP (95% CI)	
NO	75% (70%; 79%)	12,91 (10,18; 14,75)	36% (32%; 41%)	0,26 (0,21; 0,32)

NO nie osiągnięto.

Odsetek 24-miesięcznego czasu wolnego od progresji PSA był ponad dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w skojarzeniu z terapią antyandrogenową w porównaniu do grupy otrzymującej terapię antyandrogenową i placebo (75% vs 36%), co wskazywało na korzyść ze stosowania badanej interwencji. Mediana TTPP w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, zaś w grupie PBO+ADT mediana wynosiła 12,91 miesiące. Podany przez badaczy współczynnik wynosił HR = 0,26 (95% CI: 0,21; 0,32), przedział ufności wskazywał na statystyczną istotność badanych różnic (autorzy nie podali wartości p).

Nawrót zmian nowotworowych może przebiegać bezobjawowo, a jedynym czynnikiem świadczącym o ponownym rozwoju choroby jest zwiększenie stężenia PSA. Autorzy przedstawili dane dotyczące pacjentów, u których odnotowano spadek stężenia PSA poniżej progu wykrywalności, tj. do < 0,2 ng/ml – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie stężenia PSA < 0,2 ng/ml; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, n*/N (%)	PBO+ADT, n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
359/525 (68,4%)	151/527 (28,7%)	2,39 (2,06; 2,76) p < 0,0001	0,40 (0,34; 0,45) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Badacze odnotowali spadek stężenia PSA poniżej 0,2 ng/ml u ponad dwukrotnie większej liczby chorych leczonych apalutamidem w porównaniu do przyjmujących placebo (68,4% vs 28,7%) – różnice były istotne statystycznie, RB = 2,39 (95% CI: 2,06; 2,76), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 3). Można więc wnioskować, że wśród pacjentów leczonych apalutamidem występuje mniejsze ryzyko wznowy biochemicznej raka gruczołu krokowego.

5.4.4.2 Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)

Autorzy przedstawili osobno czas do przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby określonej przez badacza (*investigator-determined disease progression*), w czasie otrzymywania przez pacjenta kolejnej terapii w leczeniu raka gruczołu krokowego, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (*Chi 2019*).

APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI)
Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS2 (95% CI)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS2 (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 22,7 miesiąca				
NO	81% (77%; 85%)	NO	72% (67%; 76%)	0,66 (0,50; 0,87)
Mediana okresu obserwacji: 44 miesiące (<i>Chi 2021</i>)				
NO	bd.	NO	bd.	0,66 p < 0,0001

NO nie osiągnięto.

Wśród pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową, odsetek pacjentów z 24-miesięcznym czasem wolnym od drugiej progresji choroby był istotnie wyższy w porównaniu do chorych przyjmujących terapię antyandrogenową z placebo: 81% vs 72%. Współczynnik HR wynosił 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), a przedział ufności wskazywał, że różnice były statystycznie istotne (autorzy nie podali wartości p). W obu grupach mediana czasu do zdarzenia nie została osiągnięta. Podobne wyniki odnotowano w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące – HR = 0,66, p < 0,0001.

Ponadto odnaleziono abstrakty z doniesień konferencyjnych (*Agarwal 2020, Ozguroglu 2020*), prezentujące wyniki oceny PFS2 w niewyróżnionych wyjściowo podgrupach:

- wśród pacjentów otrzymujących jako kolejną terapię leczenie hormonalne, taksany oraz niezależnie od kolejnej terapii leczenia,
- u chorych z wysokim (*high risk*) lub niskim (*low risk*) ryzykiem choroby.

We wszystkich analizowanych podgrupach (z wyjątkie *low-risk*, gdzie przypuszczalnie przez mniejszą liczbę zdarzeń wyniki nie osiągnęły progu znamienności) ryzyko drugiej progresji choroby było istotnie

niższe wśród chorych leczonych apalutamidem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki dla omawianych podgrup zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31. PFS2 – dodatkowe analizy w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2020, Ozguroglu 2020).

Źródło	Podgrupa	APA vs PBO, HR (95% CI), p
Agarwal 2020	chorzy niezależnie od rodzaju kolejnej terapii	0,66 (0,50; 0,87), p = 0,0026
Agarwal 2020	kolejna terapia hormonalna	0,68 (0,48; 0,97), p = 0,0326
Agarwal 2020	kolejna terapia taksanami	0,67 (0,48; 0,94), p = 0,0189
Ozguroglu 2020	chorzy z wysokim ryzykiem choroby przerzutowej (<i>high risk</i>)	0,617 (0,441; 0,863), p = 0,005
Ozguroglu 2020	chorzy z niskim ryzykiem choroby przerzutowej (<i>low risk</i>)	0,693 (0,426; 1,124), p = 0,1351

5.4.4.3 Czas do objawowej miejscowej progresji choroby

Autorzy podali także wyniki dla czasu do objawowej miejscowej progresji choroby. Zaprezentowano je w poniższej tabeli.

Tabela 32. Czas do objawowej miejscowej progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

APA+ADT, N = 525 Mediana [miesiące]	PBO+ADT, N = 527 Mediana [miesiące]	HR (95% CI)
NO	NO	1,20 (0,71; 2,02)

NO nie osiągnięto.

Mediana czasu do zdarzenia w obu grupach nie została osiągnięta. Badacze nie podali wartości p dla przedstawionego HR, jednak na podstawie przedziału 95%CI można stwierdzić, że różnice nie były statystycznie istotne.

5.4.5 Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (*patient-reported outcomes*)

W publikacji Agarwal 2019 opublikowano wyniki poszerzonej analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Badacze przeprowadzili analizę dla punktów końcowych: czas do pogorszenia bólu (ocena główna oraz dodatkowa analiza wrażliwości), czas do progresji największej intensywności bólu (z dodatkową analizą wrażliwości), czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, czas do progresji średniego nasilenia bólu, czas do zwiększenia intensywności zmęczenia, czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta oraz czas do ogólnego pogorszenia jakości życia, aby ocenić czas do pogorszenia bólu, czas do progresji objawów zmęczenia oraz czas do ogólnego

pogorszenia jakości życia chorych. Autorzy przyjęli tę samą datę odcięcia danych, którą przyjęto dla pierwszej analizy *interim* – 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wyniosła od 19,4 do 22,1 miesiący.

Pacjenci oceniali poszczególne punkty dotyczące bólu oraz zmęczenia samodzielnie za pomocą elektronicznych kwestionariuszy, odpowiednio BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) oraz BFI (*Brief Fatigue Inventory*), przez 7 kolejnych dni każdego cyklu leczenia (przez 6 dni przed rozpoczęciem oraz 1 dnia każdego nowego cyklu) w okresie trwania leczenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji. W trakcie wizyt w ośrodku mających na celu podanie leczenia, chorzy wypełniali kwestionariusze przed przeprowadzeniem jakichkolwiek innych badań, procedur czy konsultacji. Po 13 cyklu leczenia, pacjenci wypełniali kwestionariusze BPI-SF i BFI samodzielnie w domu, bez konieczności wizyty w klinice.

Ocenę jakości życia prowadzono co 4 miesiące przez okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia zgodnie z protokołem. Pacjenci wypełniali samodzielnie kwestionariusze FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) wyjściowo, przed rozpoczęciem pierwszego 7-dniowego cyklu leczenia, podczas każdej wizyty w cyklach 2-7, oraz w każdym kolejnym cyklu do zakończenia leczenia, a później w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji. Chorzy otrzymywali przypomnienie drogą elektroniczną przy każdym kolejnym cyklu. Zmiany w wyniku od wartości wyjściowej oceny z użyciem formularza FACT-P, przyjęte za zmiany istotne klinicznie, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zmiany wyników PROs, przyjmowane jako istotne klinicznie, z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-P w analizie badania TITAN (Agarwal 2019).

Skala/podskala	Zmiana wyniku od wartości wyjściowej przyjmowana za istotną klinicznie
Dobrostan fizyczny (ang. <i>physical wellbeing</i>)	3
Dobrostan społeczny/rodzinny (ang. <i>social/family wellbeing</i>)	3
Dobrostan emocjonalny (ang. <i>emotional wellbeing</i>)	3
Dobrostan funkcjonalny (ang. <i>functional wellbeing</i>)	3
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>)	9
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (ang. <i>prostate cancer sub-scale</i>)	3
Wskaźnik dla wyniku próby (ang. <i>trial outcome index</i>) [^]	9
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P total scale</i>)	10
Wynik oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P pain scale</i>)	2

Skala/podskala	Zmiana wyniku od wartości wyjściowej przyjmowana za istotną klinicznie
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego (<i>FACT prostate symptom index-8, FAPSI-8</i>) ^{^^}	3

[^] TOI (*trial outcome index*) stanowi sumę punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz domeny FACT-P, specyficznej dla danego nowotworu;

^{^^} narzędzie FAPSI-8 zawiera pytania dotyczące oceny bólu (3 elementy), zmęczenia, utraty masy ciała, trudności w oddawaniu moczu (2 elementy) oraz obawy o pogorszenie stanu.

Do oszacowania zmiennych dla każdego z ocenianych punktów końcowych oraz do obliczenia HR z 95% CI użyto metody Kaplan-Meiera oraz modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Jeżeli obliczenie mediany czasu dla danego punktu nie było możliwe ze względu na brak 50% raportowanych zdarzeń, porównywano 25 percentyl czasu do zdarzenia. Z uwagi na to, że nasilenie się bólu lub zmęczenia u chorych mogło następować zarówno przed jak i po progresji choroby, ocenę jakości życia przeprowadzano wśród pacjentów będących po progresji. Dane pacjentów, u których nie odnotowano pogorszenia bólu lub objawów zmęczenia, były cenzorowane w dniu przeprowadzenia ostatniej ich oceny. Autorzy zaznaczyli, że przedstawiona w publikacji *Agarwal 2019* analiza jakości życia stanowiła analizę eksploracyjną i nie zakładano osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej. W niniejszym raporcie dokonano jednak oceny istotności wyników na podstawie podanych wartości HR i zakresów 95% CI.

Definicje punktów końcowych ocenianych w publikacji *Agarwal 2019* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Definicje poszczególnych punktów końcowych w poszerzonej analizie badania *TITAN* (*Agarwal 2019*).

Punkt końcowy	Definicja [^]
Czas do pogorszenia bólu (ang. <i>time to pain progression</i>) – analiza główna	<p>Czas od randomizacji do progresji bólu w ocenie na podstawie formularza BPI-SF.</p> <p>Progresję bólu zdefiniowano jako średni wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch następujących po sobie ocenach, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu > 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie zmniejszono dawki leczenia opioidami lub u których rozpoczęto leczenie przewlekłe opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>W ocenie uwzględniano pacjentów, którzy wypełnili ≥ 1 formularz w każdym cyklu leczenia.</p>
Czas do pogorszenia bólu (ang. <i>time to pain progression</i>) – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> • Wariant 1: Średni wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch następujących po sobie ocenach. W ocenie uwzględniano pacjentów, którzy wypełnili ≥ 1 formularz w każdym cyklu leczenia. • Wariant 2: Średni wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch następujących po sobie ocenach, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu > 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie zmniejszono dawki leczenia opioidami lub u których rozpoczęto leczenie przewlekłe opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. W ocenie uwzględniano pacjentów, którzy wypełnili ≥ 4 formularze w każdym cyklu leczenia. • Wariant 3: Średni wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch następujących po sobie ocenach, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu > 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie

Punkt końcowy	Definicja [^]
	zmniejszono dawki leczenia opioidami lub u których rozpoczęto leczenie przewlekłe opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. W ocenie uwzględniano pacjentów, którzy wypełnili ≥ 1 formularz w każdym cyklu leczenia, bez konieczności potwierdzenia tego faktu przez badacza.
Czas do progresji największej intensywności bólu (ang. <i>time to pain intensity progression</i>)	Najsilniejszy ból (<i>worst pain</i>) w ciągu ostatnich 24 godzin zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ od wartości wyjściowej, oceniany na podstawie wyników oceny pytania 3 kwestionariusza BPI-SF, który nie ustępuje po zastosowaniu leczenia opioidami, potwierdzony w kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni.
Czas do progresji największej intensywności bólu (ang. <i>time to pain intensity progression</i>) – analiza wrażliwości	Najsilniejszy ból (<i>worst pain</i>) w ciągu ostatnich 24 godzin zdefiniowano jako wzrost o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej, oceniany na podstawie wyników oceny pytania 3 kwestionariusza BPI-SF, który nie ustępuje po zastosowaniu leczenia opioidami, potwierdzony w kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni.
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. <i>time to pain interference progression</i>)	Wzrost o $\frac{1}{2}$ wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF, który nie ustępuje po zastosowaniu leczenia opioidami, potwierdzony w kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni.
Czas do progresji średniego nasilenia bólu (ang. <i>time to average pain progression</i>)	Czas, który upłynął od randomizacji po ocenie wyjściowej do pierwszej oceny nasilenia bólu na podstawie pytań 3-6 kwestionariusza BPI-SF, według której pacjent doświadczył wzrostu nasilenia bólu o wzrost o $\geq 30\%$ od wartości wyjściowej, który nie ustępuje po zastosowaniu leczenia opioidami, potwierdzony w dwóch kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni.
Czas do progresji intensywności zmęczenia (ang. <i>time to fatigue intensity progression</i>)	Czas od randomizacji do daty, w której nastąpiła pierwsza obserwacja pogorszenia wyniku oceny zmęczenia na podstawie pytania 3 kwestionariusza BFI o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej w dwóch kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni. W przypadku pacjentów bez zwiększenia intensywności zmęczenia, dane były cenzorowane w momencie daty ostatniego kontaktu. W przypadku pacjentów, którzy nie prowadzili oceny tego punktu lub nie wykonali oceny wyjściowej, dane były cenzorowane w dniu randomizacji.
Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. <i>fatigue interference progression</i>)	Wzrost o $\geq 1,25$ punktu od wartości wyjściowej średniego wyniku oceny wpływu zmęczenia na podstawie kwestionariusza BFI, odnotowanej w dwóch następujących po sobie ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni.
Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL) (ang. <i>overall health-related quality of life degradation</i>)	Czas od randomizacji do daty, w której nastąpiła pierwsza obserwacja pogorszenia wyniku oceny prowadzonej z wykorzystaniem kwestionariuszy funkcjonalnej oceny terapii nowotworów, specyficznego dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>) oraz formularza EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQoL 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire</i>).

[^] szczegółowe definicje kwestionariuszy BPI-SF, BFI, FACT-P i EQ-5D-5L przedstawiono w załączniku.

5.4.5.1 PROs – zmiana wyników oceny w trakcie badania

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione wyniki oceny wyjściowej oraz zmian od wartości wyjściowej dla punktów końcowych, które były oceniane samodzielnie przez pacjentów. Wyniki średnich wartości wyjściowych opublikowano dla oceny progresji największej intensywności bólu z wykorzystaniem kwestionariusza BPI-SF, intensywności zmęczenia na podstawie kwestionariusza BPI oraz poszczególnych punktów ocenianych przy użyciu narzędzia FACT-P: wyniku funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (FACT-P *total*), oceny według wersji ogólnej kwestionariusza (FACT-G), domen oceniających dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny i funkcjonalny oraz domen specyficznych dla oceny

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

specyficznych dla raka gruczołu krokowego. Analizę zmian od wartości wyjściowej przedstawiono w formie wykresów dla progresji intensywności i wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, intensywności i wpływu progresji zmęczenia, a także ogólnej oceny jakości życia z wykorzystaniem narzędzia FACT-P oraz kwestionariusza EQ-5D-5L. Dodatkowo badacze wykonali analizę *post-hoc* i przedstawili wyniki wyjściowe dla oceny bólu według jego nasilenia (odpowiednio: brak bólu, łagodny ból, ból o średnim nasileniu oraz silny ból).

Tabela 35. Średnie wyjściowe wyniki PROs; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019⁴).

Skala/podskala	APA+ADT		PBO+ADT	
	n/N, (%*)	Średnia (SD)	n/N, (%*)	Średnia (SD)
Kwestionariusz BPI-SF				
Progresja największej intensywności bólu (<i>worst pain</i>)	503/525 (95,8%)	1,93 (2,190)	513/527 (97,3%)	1,84 (2,127)
• wyjściowe nasilenie bólu: brak bólu	198/525 (37,7%)	0,07 (0,134)	200/527 (38,0%)	0,06 (0,129)
• wyjściowe nasilenie bólu: łagodny ból	195/525 (37,1%)	1,87 (0,873)	207/527 (39,3%)	1,76 (0,831)
• wyjściowe nasilenie bólu: ból o średnim nasileniu	98/525 (18,7%)	5,05 (1,049)	95/527 (18,0%)	4,98 (1,029)
• wyjściowe nasilenie bólu: silny ból	12/525 (2,3%)	8,39 (0,770)	11/527 (2,1%)	8,57 (0,490)
Kwestionariusz BFI				
Największa intensywność zmęczenia (<i>worst fatigue</i>)	503/525 (95,8%)	2,04 (2,176)	513/527 (97,3%)	2,08 (2,200)
Kwestionariusz FACT-P				
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P total scale</i>)	396/525 (75,4%)	112,76 (20,158)	400/527 (75,9%)	111,49 (19,436)
• ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (FACT-G)	396/525 (75,4%)	79,50 (14,990)	400/527 (75,9%)	78,81 (14,054)
• dobrostan fizyczny	396/525 (75,4%)	24,21 (3,776)	400/527 (75,9%)	23,89 (3,880)
• dobrostan społeczny/rodzinny	396/525 (75,4%)	18,70 (6,547)	400/527 (75,9%)	18,95 (6,045)
• dobrostan emocjonalny	396/525 (75,4%)	19,02 (3,742)	400/527 (75,9%)	18,67 (3,837)
• dobrostan funkcjonalny	396/525 (75,4%)	17,57 (6,085)	400/527 (75,9%)	17,31 (5,833)
• dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	396/525 (75,4%)	33,26 (6,817)	400/527 (75,9%)	32,68 (6,824)
• wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	396/525 (75,4%)	25,33 (5,046)	400/527 (75,9%)	24,74 (5,143)

Skala/podskala	APA+ADT		PBO+ADT	
	n/N, (%*)	Średnia (SD)	n/N, (%*)	Średnia (SD)
• wskaźnik dla wyniku próby (<i>trial outcome index</i>)	396/525 (75,4%)	75,04 (14,034)	400/527 (75,9%)	73,87 (14,137)
• wynik oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P pain scale</i>)	396/525 (75,4%)	12,33 (3,746)	396/527 (75,1%)	12,08 (3,714)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane w suplemencie do publikacji.

Wyniki uzyskano od większości pacjentów, biorących udział w badaniu. Ocenę dotyczącą odczuwania bólu przeprowadziło najwięcej pacjentów – 95,8% w grupie chorych leczonych apalutamidem oraz 97,3% w grupie otrzymującej placebo. Analizę zmęczenia oraz pozostałych aspektów dotyczących oceny funkcjonalnej prowadziło 75,4% pacjentów w grupie APA+ADT oraz 75,9% chorych w grupie PBO+ADT.

Wyniki analizy *post-hoc* poparły wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz. Większość pacjentów pozostających w badaniu nie odczuwała silnego bólu, a intensywność bólu nie zwiększała się istotnie. Według przedstawionych przez autorów wyników, większość pacjentów oceniających ból jako łagodny nie zmieniła swojej oceny po przeprowadzonym leczeniu lub ocena ta wskazywała na zmniejszenie bólu w obu grupach. W przypadku pacjentów z bólem średniego nasilenia lub silnym bólem, ocena wskazywała na zmniejszenie bólu po leczeniu apalutamidem w porównaniu do kontroli. W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

5.4.5.1.1 Punkty dotyczące oceny bólu

Autorzy raportowali zmiany od wartości wyjściowej dla oceny progresji największej intensywności bólu w ciągu 24 godzin od przeprowadzania przez chorego oceny oraz wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia. Dane zostały odczytane z wykresu i przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Agarwal 2019).

Punkt końcowy	APA+ADT		PBO+ADT		MD (95% CI)*
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Progresja największej intensywności bólu	84	0,35 (1,47)	60	0,42 (1,36)	-0,07 (-0,54; 0,40) p = 0,7685
Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta	84	0,27 (1,10)	60	0,34 (1,01)	-0,07 (-0,42; 0,28) p = 0,6928

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających ból pacjenta nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, $p = 0,7685$ i $p = 0,6928$ odpowiednio dla progresji największej intensywności bólu i wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia chorego.

5.4.5.1.2 Punkty dotyczące oceny zmęczenia – kwestionariusz BFI

Autorzy przedstawili również zmiany od wartości wyjściowej dla oceny zwiększenia intensywności zmęczenia oraz wpływu progresji odczuwanego zmęczenia na poszczególne obszary życia – na podstawie pytania 3 z kwestionariusza BFI. Zamieszczono je w kolejnej tabeli.

Tabela 37. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny zmęczenia na podstawie kwestionariusza BFI; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

Punkt końcowy	APA+ADT		PBO+ADT		MD (95% CI)*
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Progresja intensywności zmęczenia	84	0,50 (1,37)	60	0,45 (1,28)	0,05 (-0,39; 0,49) $p = 0,8225$
Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta	84	0,32 (1,10)	60	0,34 (1,01)	-0,02 (-0,37; 0,33) $p = 0,9101$

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami we wpływie na progresję intensywności zmęczenia i jej wpływ na poszczególne obszary życia pacjentów. Średnie różnice obliczone dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających zmęczenie pacjenta nie różniły się znamienne pomiędzy grupami, $p = 0,8225$ i $p = 0,9101$ odpowiednio dla zwiększenia intensywności zmęczenia i wpływu progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta.

5.4.5.1.3 Punkty dotyczące oceny jakości życia – kwestionariusz FACT-P i EQ-5D-5L

Dodatkowo, raportowano zmiany od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny jakości życia (HRQoL) – z użyciem narzędzia FACT-P, w ocenie ogólnej oraz poszczególnych podskal tego kwestionariusza, a także formularza EQ-5D-5L HUI (*Health Utility Index*) oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS (*Visual Analogue Scale*) (badacze nie przedstawili wyników oceny wyjściowej dla EQ-5D-5L HUI i EQ-5D-5L VAS). Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny jakości życia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019, Agarwal 2019 appendix).

Punkt końcowy	APA+ADT		PBO+ADT		MD (95% CI)*
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Kwestionariusz FACT-P					
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P total)	147	0,49 (15,03)	103	-1,28 (13,55)	1,77 (-1,80; 5,34) p = 0,3313
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (FACT-G)	147	0,11 (11,76)	103	-0,89 (10,50)	1,00 (-1,78; 3,78) p = 0,4807
Dobrostan fizyczny	147	-0,06 (0,18)	103	-0,09 (0,15)	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1521
Dobrostan społeczny/rodzinny	147	3,31 (17,34)	103	0,22 (15,83)	3,09 (-1,06; 7,24) p = 0,1442
Dobrostan emocjonalny	147	-0,85 (3,33)	103	-1,20 (3,04)	0,35 (-0,45; 1,15) p = 0,3891
Dobrostan funkcjonalny	147	0,50 (5,03)	103	-0,52 (4,62)	1,02 (-0,19; 2,23) p = 0,0977
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	147	0,55 (5,15)	103	1,34 (4,82)	-0,79 (-2,04; 0,46) p = 0,2150
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	147	0,33 (3,09)	103	-0,02 (2,74)	0,35 (-0,38; 1,08) p = 0,3458
Narzędzie EQ-5D-5L					
EQ-5D-5L HUI	147	0,55 (5,03)	103	-0,28 (4,62)	0,83 (-0,38; 2,04) p = 0,1778
EQ-5D-5L VAS	147	-0,19 (2,85)	103	-0,33 (2,64)	0,14 (-0,55; 0,83) p = 0,6897

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się znamienne pomiędzy grupami.

5.4.5.2 Wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”

Autorzy przedstawili osobno wyniki dla oceny czasu do pogorszenia bólu (oceny głównej i dodatkowej analizy wrażliwości), czasu do progresji największej intensywności bólu (z dodatkową analizą wrażliwości), czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia chorego, czasu do progresji średniego nasilenia bólu, czasu do progresji intensywności zmęczenia, czasu do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta oraz czasu do ogólnego pogorszenia jakości życia. Definicje oceny głównej oraz poszczególnych wariantów analizy wrażliwości zamieszczono we wstępie do opisu poszerzonej oceny poszczególnych punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. W przypadku nie

osiągnięcia mediany czasu danego punktu z uwagi na brak 50% raportowanych zdarzeń, analizowano dodatkowo 25 percentyl czasu do zdarzenia.

5.4.5.2.1 Czas do pogorszenia bólu

Autorzy badania *TITAN* przedstawili analizę czasu do pogorszenia bólu. Mediana czasu do wystąpienia pogorszenia bólu wynosiła 22,1 miesiąca (IQR: 18,4; 25,6) w grupie przyjmującej apalutamid oraz 21,7 miesiąca (IQR: 18,4; 24,9) w grupie otrzymującej placebo. Szczegółowe wyniki oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Czas do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Agarwal 2019).

Czas do pogorszenia bólu	APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI), p
	n (%*)	Mediana^ (95% CI) [miesiące]	n (%*)	Mediana^ (95% CI) [miesiące]	
Ocena główna					
Pogorszenie bólu (od ≥ 2 pkt. do > 4 pkt., minimum 1 dzień)	128 (24,4%)	NO (NO; NO)	148 (28,1%)	NO (NO; NO)	0,828 (0,653; 1,049), p = 0,12
Analiza wrażliwości					
Wariant 1: Pogorszenie bólu (≥ 2 pkt., minimum 1 dzień)	182 (34,7%)	bd.	207 (39,3%)	bd.	0,853 (0,699; 1,042)
Wariant 2: Pogorszenie bólu (od ≥ 2 pkt. do > 4 pkt., minimum 4 dni)	120 (22,9%)	bd.	143 (27,1%)	bd.	0,803 (0,630; 1,024)
Wariant 3: Pogorszenie bólu (od ≥ 2 pkt. do > 4 pkt., minimum 1 dzień bez potwierdzenia)	190 (36,2%)	bd.	207 (39,3%)	bd.	0,899 (0,738; 1,096)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ponieważ mediana w obu grupach nie została osiągnięta, autorzy w głównej ocenie przedstawili wyniki dla 25 percentyla czasu do pogorszenia bólu: 20,53 (95% CI: 16,10; NO) miesiąca w grupie APA+ADT i 14,78 (95% CI: 11,07; 19,81) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Różnice w odczuwanym przez pacjentów pogorszeniu bólu nie były istotne pomiędzy grupami. Mediana czasu do pogorszenia bólu w ocenie na podstawie formularza BPI-SF nie została osiągnięta w żadnej z grup, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, HR = 0,828 (95% CI: 0,653; 1,049), p = 0,12. Badacze przedstawili dodatkowo wyniki częściowe w postaci oceny 25 percentyla czasu do pogorszenia bólu – w grupie leczonej apalutamidem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo pogorszenie następowało o ponad 5 miesięcy później, 20,53 miesiąca (95% CI: 16,10; NO) vs 14,78 miesiąca (95% CI: 11,07; 19,81).

5.4.5.2.2 Czas do progresji największej intensywności bólu

Osobno przedstawiono wyniki analizy dotyczącej progresji intensywności bólu. Mediana czasu do progresji największej intensywności bólu w ciągu 24 godzin wynosiła 20,2 miesiąca (IQR: 16,6; 24,0) dla APA+ADT oraz 19,4 miesiąca (IQR: 14,8; 23,4) dla PBO+ADT. Wyniki oceny przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 40. Czas do progresji największej intensywności bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

Czas do progresji największej intensywności bólu	APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI), p
	n (%*)	Mediana (IQR), (95% CI) [miesiące]	n (%*)	Mediana (IQR), (95% CI) [miesiące]	
Analiza eksploracyjna					
Progresja największej intensywności bólu ($\geq 30\%$)	242 (46,1%)	19,09 (IQR: 1,94; NO), (95% CI: 11,04; NO)	271 (51,4%)	11,99 (IQR: 1,91; NO), (95% CI: 8,28; 18,46)	0,890 (0,747; 1,062), p = 0,20
Analiza wrażliwości					
Progresja największej intensywności bólu (≥ 2 pkt.)	151 (28,8%)	bd.	173 (32,8%)	bd.	0,862 (0,692; 1,074)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mediana czasu do największej progresji intensywności bólu, określonej jako wzrost nasilenia bólu o co najmniej 30%, była większa w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej: 19,09 miesiąca (95% CI: 11,04; NO) vs 11,99 miesiąca (95% CI: 8,28; 18,46), różnice nie były istotne statystycznie, HR = 0,890 (95% CI: 0,747; 1,062 p = 0,20). W dodatkowej analizie wrażliwości, określanej przez wzrost nasilenia bólu o co najmniej 2 z użyciem narzędzia BPI-SF, również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

5.4.5.2.3 Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta

Badacze raportowali również wyniki dla czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, który oceniano na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF (dokładny opis skali w załączniku raportu). Mediana czasu obserwacji dla tego punktu końcowego wynosiła 20,3 miesiąca (IQR: 16,6; 24,6) dla APA+ADT oraz 19,7 miesiąca (IQR: 15,6; 24,0) dla PBO+ADT. Wyniki oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Czas do progresji wpływu bólu na poszczególne obszary życia pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Agarwal 2019).

	APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI), p
	n (%*)	Mediana [^] (95% CI) [miesiące]	n (%*)	Mediana [^] (95% CI) [miesiące]	
Wpływ bólu (<i>pain interference</i>) na poszczególne obszary życia	176 (33,5%)	NO (95% CI 28,58; NO)	191 (36,2%)	NO (95% CI NO; NO)	0,895 (0,728; 1,100), p = 0,29

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] ponieważ mediana w obu grupach nie została osiągnięta, autorzy przedstawili wyniki dla 25 percentyla czasu do progresji wpływu bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: 9,17 (95% CI: 5,55; 11,96) miesiąca w grupie APA+ADT i 6,24 (95% CI: 4,63; 7,43) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Mediana czasu do progresji wpływu bólu na życie chorego w obu grupach nie została osiągnięta, a różnice były nieistotne statystycznie, HR = 0,895 (95% CI: 0,728; 1,100), p = 0,29. W tym przypadku badacze również podali wartość 25 percentyla czasu do zdarzenia: 9,17 miesiąca (95% CI: 5,55; 11,96) w grupie APA+ADT vs 6,24 miesiąca (95% CI: 4,63; 7,43) w grupie PBO+ADT.

5.4.5.2.4 Czas do progresji średniej wartości nasilenia bólu

Osobno przedstawiono wyniki analizy dotyczącej czasu do progresji średniego nasilenia bólu, ocenianej z użyciem pytań 3-6 kwestionariusza BPI-SF. Mediana czasu obserwacji dla tego punktu wynosiła 20,3 miesiąca (IQR: 16,6; 24,0) w grupie APA+ADT oraz 19,6 (IQR: 15,1; 23,4) w grupie PBO+ADT. Wyniki oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Czas do progresji średniej wartości nasilenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (Agarwal 2019).

	APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI), p
	n (%*)	Mediana [^] (IQR), (95% CI) [miesiące]	n (%*)	Mediana [^] (IQR), (95% CI) [miesiące]	
Średnia wartość nasilenia bólu	237 (45,1%)	22,11 (IQR: 2,79; NO), (95% CI: 13,83; NO)	262 (49,7%)	14,72 (IQR: 2,66; NO), (95% CI: 10,25; 22,05)	0,878 (0,735; 1,049), p = 0,15

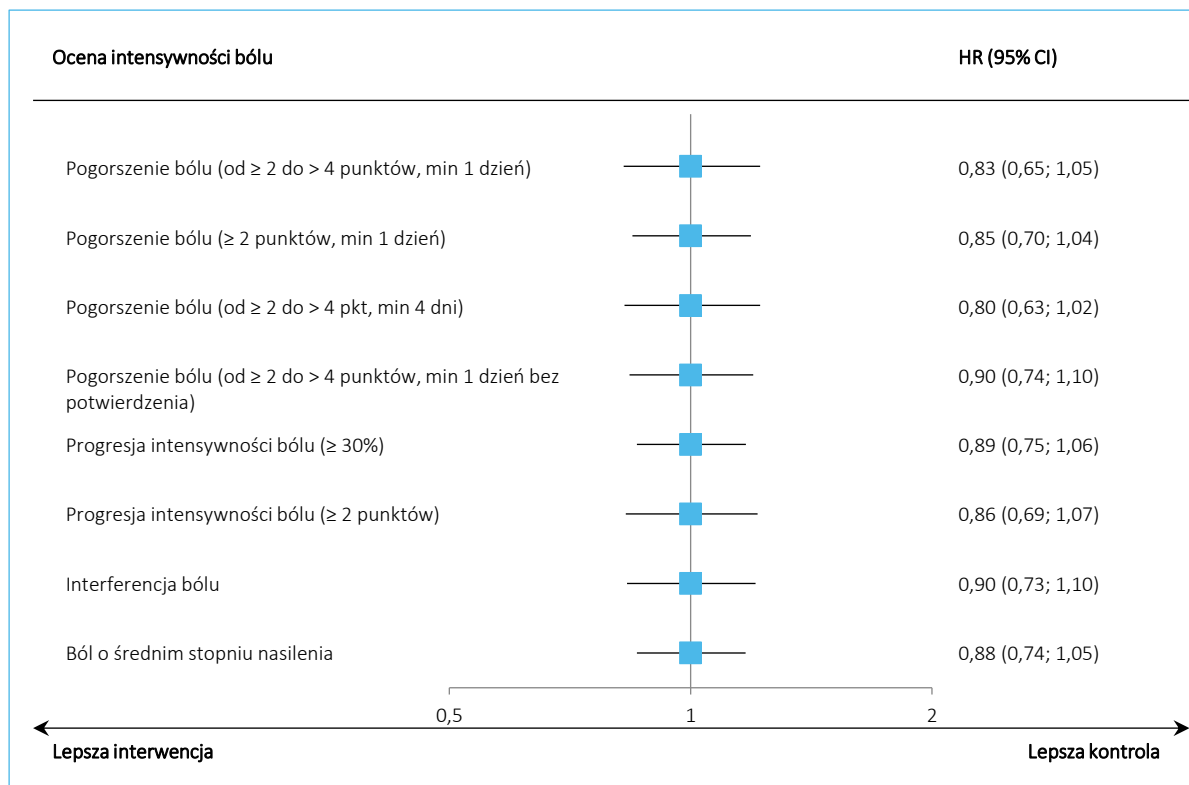
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy przedstawili wyniki dla 25 percentyla czasu do progresji średniej wartości nasilenia bólu: 2,79 (95% CI: 1,91; 3,71) miesiąca w grupie APA+ADT i 2,66 (95% CI: 1,87; 2,79) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Mediana czasu do progresji średniej wartości nasilenia bólu wynosiła 22,11 (95% CI: 13,83; NO) miesiąca w grupie APA+ADT i 14,72 (95% CI: 10,25; 22,05) miesiąca w grupie PBO+ADT, różnice nie były statystycznie znamienne, HR = 0,878 (95% CI: 0,735; 1,049), p = 0,15. Autorzy podali także wyniki częściowe w postaci wartości 25 percentyla czasu do zdarzenia: 2,79 (95% CI: 1,91; 3,71) miesiąca w grupie APA+ADT i 2,66 (95% CI: 1,87; 2,79) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Wyniki dotyczące opisanych punktów zobrazowano dodatkowo na wykresie zamieszczonym poniżej.

Wykres 4. Ocena czasu do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN.



5.4.5.2.5 Czas do progresji intensywności zmęczenia

Ocenę czasu do progresji intensywności zmęczenia związanego z chorobą nowotworową prowadzono z wykorzystaniem pytania 3 narzędzia BFI, dotyczącego progresji najsilniejszego zmęczenia, które pacjent odczuwał w ciągu 24 godzin przed przeprowadzeniem oceny. Szczegóły dotyczące opisu skali umieszczono w załączniku niniejszego raportu. Wyniki analizy czasu do progresji intensywności zmęczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Czas do progresji intensywności zmęczenia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

	Mediana [^] (IQR), (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p
	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527	
Progresja największej intensywności zmęczenia	NO (NO; NO)	11,04 (8,28; 14,75)	1,09 (0,88; 1,35), p = 0,44

[^] autorzy przedstawili wyniki dla 25 percentyla czasu do zwiększenia intensywności zmęczenia: 9,23 (95% CI: 6,47; 12,91) miesiąca w grupie APA+ADT i 11,04 (95% CI: 8,28; 14,75) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Mediana czasu do progresji największej intensywności zmęczenia (*worst fatigue*) nie została osiągnięta, dlatego badacze przedstawili także wyniki częściowe w postaci analizy 25 percentyla czasu do zdarzenia, który wyniósł 9,23 (95% CI: 6,47; 12,91) miesiąca w grupie apalutamidu oraz 11,04 (95% CI: 8,28; 14,75) miesiąca w grupie placebo, różnice były nieistotne statystycznie, HR = 1,09 (95% CI: 0,88; 1,35), p = 0,44.

5.4.5.2.6 Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta

Dodatkowo raportowano wyniki czasu do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia chorego – zamieszczono je w kolejnej tabeli.

Tabela 44. Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

	Mediana [^] (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p
	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527	
Wpływ zmęczenia (<i>fatigue interference</i>) na poszczególne obszary życia pacjenta	NO (95%CI NO; NO)	NO (95%CI NO; NO)	1,01 (0,81; 1,26), p = 0,93

[^] autorzy przedstawili wyniki dla 25 percentyla czasu do wpływu zmęczenia na życie pacjenta: 10,15 (95% CI: 6,64; 14,42) miesiąca w grupie APA+ADT i 10,51 (95% CI: 7,39; 14,69) miesiąca w grupie PBO+ADT.

Mediana czasu do wpływu zmęczenia na życie pacjenta nie została osiągnięta w obu grupach. Badacze przedstawili dodatkowo wartość 25 percentyla czasu do zdarzenia: 10,15 (95% CI: 6,64; 14,42) miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących apalutamid i 10,51 (95% CI: 7,39; 14,69) miesiąca w grupie przyjmujących placebo. Różnice te były nieistotne statystycznie, HR = 1,01 (95% CI: 0,81; 1,26), p = 0,93.

5.4.5.2.7 Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL)

Autorzy publikacji Agarwal 2019 podali osobno wyniki oceny ogólnej jakości życia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) pacjentów w obu grupach. Czas do ogólnego pogorszenia HRQoL oceniano na podstawie formularzy FACT-P i EQ-5D-5L. Skale opisano szczegółowo w załączniku niniejszego raportu. Badacze prowadzili ocenę od pierwszego do siódmego cyklu leczenia oraz w każdym następnym cyklu aż do zakończenia leczenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji.

Zgodność (*compliance*) z zaplanowanym schematem oceny dla punktów końcowych, ocenianych przez pacjentów przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF, BFI, FACT-P przez 7 dni każdego cyklu leczenia, obliczano jako różnicę oczekiwanej liczby ocen na wizytę i liczby ocen rzeczywiście wykonanych na tą wizytę. W odniesieniu do narzędzia BPI-SF, jeśli pacjent uzupełnił ≥ 1 kwestionariusz, było to uznawane jako ocena

od pacjenta dla całego cyklu. Oczekiwana liczba ocen na wizytę została określona na podstawie statusu ukończenia badania przez każdego z pacjentów.

W trakcie 13 cykli leczenia ogólna zgodność (*cumulative compliance*) z zaplanowanym schematem oceny z użyciem kwestionariuszy BPI-SF i BFI wynosiła > 95%, a przy użyciu narzędzi FACT-P i EQ-5D-5L było to 75-85%. Według informacji zawartych w publikacji, zgodność ta była podobna pomiędzy grupami (autorzy nie przedstawili wyników). Do 13 cyklu leczenia odsetek ocen, których nie oczekiwano z powodu progresji choroby, był mniejszy w grupie pacjentów leczonych apalutamidem (47/525; 9,0%) niż w grupie placebo (109/527; 20,7%). Z powodu zgonu pacjenta nie otrzymano 3 odpowiedzi w grupie APA+ADT oraz 7 w grupie PBO+ADT. Odsetek ocen nieoczekiwanych z innych powodów (np. zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza, naruszenia protokołu badania, wycofania zgody na udział w badaniu) był wyższy w grupie APA+ADT (42/525; 8,0%) niż w grupie PBO+ADT (25/527; 4,7%). Po 13 cyklu leczenia odsetek zgodności oczekiwanej odpowiedzi przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF i BFI pozostawał wysoki (około 90%). Według badaczy, wysoka zgodność oczekiwanej odpowiedzi była związana z koniecznymi wizytami pacjentów w klinice (wyniki nie zostały opublikowane). Odsetek zgodności dotyczących późniejszych cykli leczenia, które nie wymagały wizyt chorych w klinice, był już niższy i wynosił 75%-85% przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF i BFI (wyników nie przedstawiono), a w przypadku narzędzi FACT-P i EQ-5D-5L po cyklu 13 wynosiła około 80%.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów, którzy przeprowadzali ocenę z użyciem analizowanych kwestionariuszy oraz podany przez autorów HR.

Tabela 45. Ocena jakości życia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

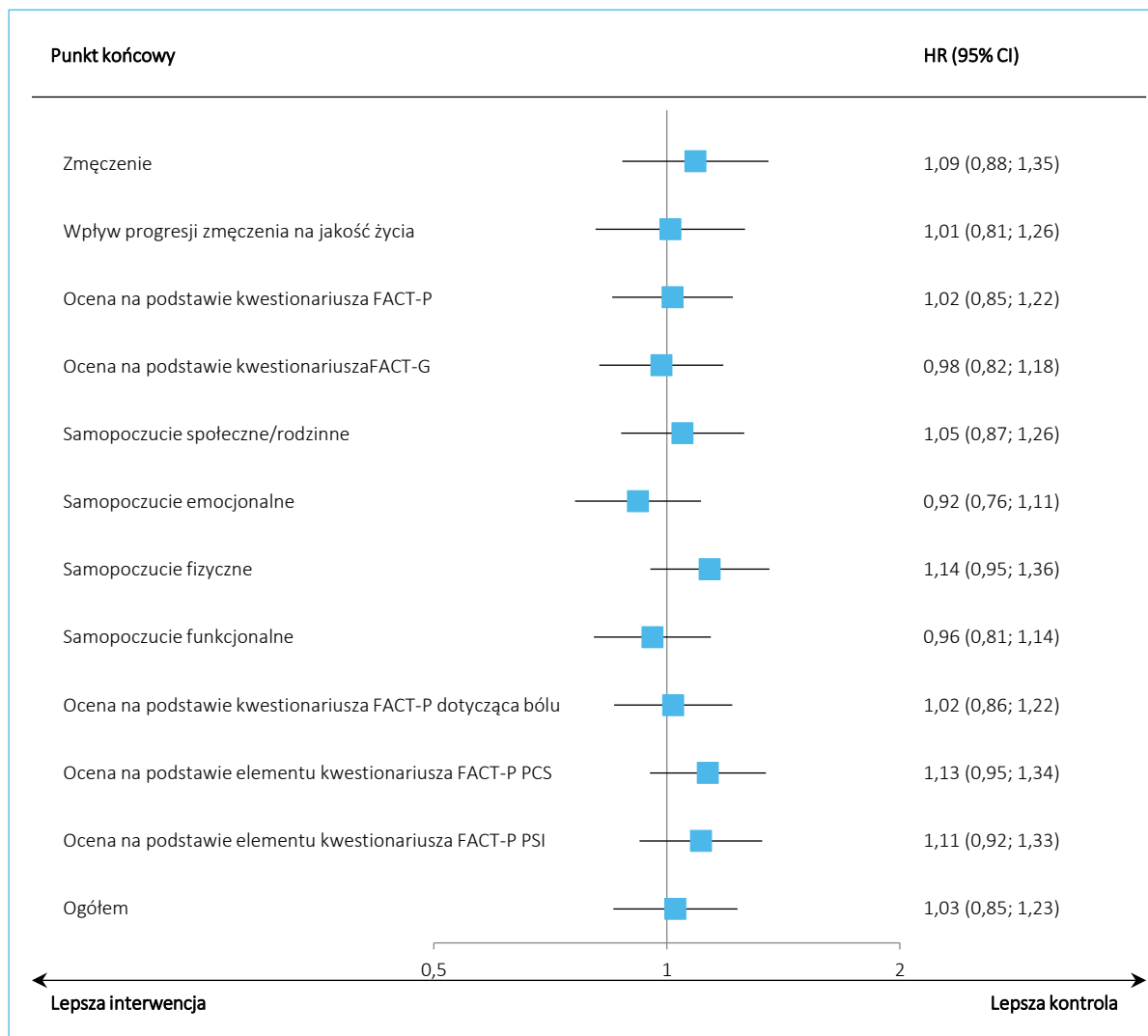
Ocena dodatkowa	APA+ADT, n/N (%*)	PBO+ADT, n/N	HR (95% CI)
Progresja największej intensywności zmęczenia	168/525 (32,0%)	161/527 (30,6%)	1,089 (0,876; 1,353)
Wpływ zmęczenia (<i>fatigue interference</i>) na poszczególne obszary życia pacjenta	157/525 (29,9%)	158/527 (30,0%)	1,011 (0,809; 1,262)
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P	247/525 (47,0%)	253/527 (48,0%)	1,017 (0,850; 1,217)
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (<i>FACT-G</i>)	233/525 (44,4%)	237/527 (45,0%)	0,984 (0,818; 1,183)
Dobrostan społeczny	251/525 (47,8%)	243/527 (46,1%)	1,048 (0,873; 1,259)
Dobrostan emocjonalny	221/525 (42,1%)	235/527 (44,6%)	0,918 (0,761; 1,107)
Dobrostan fizyczny	260/525 (49,5%)	251/527 (47,6%)	1,136 (0,952; 1,357)

Ocena dodatkowa	APA+ADT, n/N (%*)	PBO+ADT, n/N	HR (95% CI)
Dobrostan funkcjonalny	267/525 (50,9%)	283/527 (53,7%)	0,958 (0,805; 1,14)
Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P dotycząca bólu	263/525 (50,1%)	267/527 (50,7%)	1,019 (0,855; 1,215)
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	276/525 (52,6%)	275/527 (52,2%)	1,130 (0,951; 1,343)
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	250/525 (47,6%)	235/527 (44,6%)	1,107 (0,922; 1,328)
Wskaźnik dla wyniku próby (<i>trial outcome index</i>)	235/525 (44,8%)	234/527 (44,4%)	1,026 (0,853; 1,234)

W obu grupach wyniki we wszystkich ocenianych punktach były do siebie zbliżone, a podane przedziały 95% CI wskazują, że różnice nie były istotne statystycznie.

Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych punktów końcowych ocenianych przez pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN.



Autorzy przedstawili dodatkowo ocenę ogólnego pogorszenia jakości życia pacjentów na podstawie kwestionariusza FACT-P – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena ogólnego pogorszenia HRQoL na podstawie kwestionariusza FACT-P; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019).

Stopień nasilenia bólu	Mediana (IQR), (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI), p
	APA+ADT, N = 525	PBO+ADT, N = 527	
Pogorszenie jakości życia	8,87 (IQR: 1,87; NO), (95% CI: 4,70; 11,10)	9,23 (IQR: 2,79; 24,77), (95% CI: 7,39; 12,91)	1,02 (0,85; 1,22), p = 0,85

Mediana otrzymanych wyników oceny ogólnej jakości życia na podstawie formularza FACT-P wynosiła 8,87 (95% CI: 4,70; 11,10) miesiąca w grupie APA+ADT oraz 9,23 (95% CI: 7,39; 12,91) miesiąca w grupie PBO+ADT, wyniki były nieistotne statystycznie, HR = 1,02 (95% CI: 0,85; 1,22), p = 0,85.

Wyniki oceny za pomocą narzędzia EQ-5D-5L HUI spadały wraz z upływem czasu, natomiast wyniki uzyskane przy użyciu wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS utrzymywały się w czasie bez zmian (autorzy nie podali wyników). Badacze zaznaczyli, że wyniki oceny jakości życia mogły zostać zaburzone ze względu na otrzymywaną przez pacjentów w obu grupach już przed włączeniem do badania terapię antyandrogenową.

5.4.5.2.8 Analiza *post-hoc* z użyciem modelu ryzyk konkurujących dla poszczególnych punktów końcowych

Badacze wykonali dodatkową analizę *post-hoc* dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia bólu, czasu do przewlekłego stosowania opioidów oraz czasu do wystąpienia zdarzeń kosztnych, z użyciem modelu ryzyk konkurujących zgonu Fine'a i Gray'a (*accounting for the competing risk of death*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Analiza *post-hoc* z użyciem modelu ryzyk konkurujących zgonu Fine'a i Gray'a; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Punkt końcowy	HR (95% CI), p
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	0,408 (0,286; 0,581), p < 0,0001
Czas do pogorszenia bólu	0,843 (0,667; 1,066), p = 0,1540
Czas do przewlekłego stosowania opioidów	0,789 (0,549; 1,134), p = 0,2004
Czas do wystąpienia zdarzeń kosztnych	0,818 (0,570; 1,174), p = 0,2759

Wyniki analizy *post-hoc* były podobne do wyników analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poprzez wymienione w tabeli punkty końcowe. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osiągnięto dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, HR = 0,408 (95% CI: 0,286; 0,581), p < 0,0001. Wyniki te potwierdzają wnioskowanie pierwotnych analiz wykonanych przez autorów badania, o wyższej skuteczności terapii apalutamidem w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z ADT).

5.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Chi 2019* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz oddzielnie dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do trwałego lub czasowego przerwania leczenia lub do redukcji dawki. Podano również częstość poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu pacjenta. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *TITAN* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48 Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *TITAN*; APA+ADT vs PBO+ADT (*Chi 2019*).

Kategoria	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	507/524 (96,8%)	509/527 (96,6%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,8770	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8770
AEs stopnia 3 lub 4	221/524 (42,2%)	215/527 (40,8%)	1,03 (0,90; 1,19) p = 0,6502	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6501
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	104/524 (19,8%)	107/527 (20,3%)	0,98 (0,77; 1,24) p = 0,8535	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8535
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	42/524 (8,0%)	28/527 (5,3%)	1,51 (0,95; 2,40) p = 0,0815	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0787
AEs prowadzące do zgonu	10/524 (1,9%)	16/527 (3,0%)	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2438	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2387

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach była wysoka (ponad 96%), a AEs wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów. U nieco ponad 40% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, a u około 1/5 chorych stwierdzono wystąpienie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (19,8% vs 20,3%). U 8,0% pacjentów z grupy APA+ADT i u 5,3% pacjentów z grupy kontrolnej zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia, a u odpowiednio 1,9% i 3,0% pacjentów do zgonu. W doniesieniu konferencyjnym *Ozguroglu 2020* podano, że profil bezpieczeństwa apalutamidu pozostawał zgodny z uprzednio raportowanymi wynikami niezależnie od kategorii ryzyka pacjentów. W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

5.5.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W publikacji *Chi 2019* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub zdarzeń stopnia ≥ 3 występujących u co najmniej 10 pacjentów w jednej z grup. Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia. Informacje te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane ogółem; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (*Chi 2019*).

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uderzenia gorąca	119/524 (22,7%)	86/527 (16,3%)	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0095	0,06 (0,02; 0,11) NNH = 16 (9; 62) p = 0,0087
Zmęczenie	103/524 (19,7%)	88/527 (16,7%)	1,18 (0,91; 1,52) p = 0,2145	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2134
Nadciśnienie tętnicze	93/524 (17,7%)	82/527 (15,6%)	1,14 (0,87; 1,50) p = 0,3416	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3409
Ból pleców	91/524 (17,4%)	102/527 (19,4%)	0,90 (0,69; 1,16) p = 0,4056	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4049
Ból stawów	91/524 (17,4%)	78/527 (14,8%)	1,17 (0,89; 1,55) p = 0,2584	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2574
Ból kończyny górnej lub dolnej	64/524 (12,2%)	67/527 (12,7%)	0,96 (0,70; 1,32) p = 0,8063	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8063
Świąd	56/524 (10,7%)	24/527 (4,6%)	2,35 (1,48; 3,73) p = 0,0003	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (11; 34) p = 0,0002
Przyrost masy ciała	54/524 (10,3%)	89/527 (16,9%)	0,61 (0,45; 0,84) p = 0,0022	-0,07 (-0,11; -0,02) NNT = 16 (10; 41) p = 0,0018
Niedokrwistość	48/524 (9,2%)	71/527 (13,5%)	0,68 (0,48; 0,96) p = 0,0287	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 24 (13; 204) p = 0,0270
Zaparcia	47/524 (9,0%)	57/527 (10,8%)	0,83 (0,57; 1,20) p = 0,3171	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3158
Astenia	37/524 (7,1%)	44/527 (8,3%)	0,85 (0,56; 1,29) p = 0,4344	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4335
Ból kości	34/524 (6,5%)	53/527 (10,1%)	0,65 (0,43; 0,98) p = 0,0377	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 408) p = 0,0353
Wysypka uogólniona	34/524 (6,5%)	5/527 (0,9%)	6,84 (2,70; 17,35) p < 0,0001	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 31) p < 0,0001

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	16/524 (3,1%)	28/527 (5,3%)	0,57 (0,31; 1,05) p = 0,0714	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0668
Zastój moczu	13/524 (2,5%)	19/527 (3,6%)	0,69 (0,34; 1,38) p = 0,2919	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2883
Choroba niedokrwienne serca	23*/524 (4,4%)	8*/527 (1,5%)	2,89 (1,31; 6,41) p = 0,0089	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (21; 121) p = 0,0058

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były uderzenia gorąca (APA+ADT vs PBO+ADT, 22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%) i ból pleców (17,4% vs 19,4%). Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie uderzeń gorąca (RR = 1,39 [95% CI: 1,08; 1,79], p = 0,0095), świądu (RR = 2,35 [95% CI: 1,48; 3,73], p = 0,0003) i wysypki uogólnionej (RR = 6,84 [95% CI: 2,70; 17,35], p < 0,0001) w grupie APA+ADT, z kolei przyrost masy ciała (RR = 0,61 [95% CI: 0,45; 0,84]), p = 0,0022, niedokrwistość (RR = 0,68 [95% CI: 0,48; 0,96], p = 0,0287) i ból kości (RR = 0,65 [95% CI: 0,43; 0,98], p = 0,0377) występowały znamienne częściej w grupie PBO+ADT. Ponadto badacze podali, że choroba niedokrwienne serca została odnotowana u 4,4% pacjentów z grupy APA+ADT i u 1,5% chorych z grupy PBO+ADT – różnice te także były znamienne, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), p = 0,0089. Pozostałe AEs występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uderzenia gorąca	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zmęczenie	8/524 (1,5%)	6/527 (1,1%)	1,34 (0,47; 3,84) p = 0,5845	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5832
Nadciśnienie tętnicze	44/524 (8,4%)	48/527 (9,1%)	0,92 (0,62; 1,36) p = 0,6834	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6833
Ból pleców	12/524 (2,3%)	14/527 (2,7%)	0,86 (0,40; 1,85) p = 0,7024	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7021
Ból stawów	2/524 (0,4%)	5/527 (0,9%)	0,40 (0,08; 2,06) p = 0,2751	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2576
Ból kończyny górnej lub dolnej	3/524 (0,6%)	5/527 (0,9%)	0,60 (0,14; 2,51) p = 0,4876	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4824
Świąd	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Przyrost masy ciała	6/524 (1,1%)	10/527 (1,9%)	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3245	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3186

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwiłość	9/524 (1,7%)	17/527 (3,2%)	0,53 (0,24; 1,18) p = 0,1220	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1148
Zaparcia	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Astenia	10/524 (1,9%)	3/527 (0,6%)	3,35 (0,93; 12,11) p = 0,0649	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0495
Ból kości	6/524 (1,1%)	9/527 (1,7%)	0,67 (0,24; 1,87) p = 0,4450	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4415
Wysypka uogólniona	14/524 (2,7%)	2/527 (0,4%)	7,04 (1,61; 30,82) p = 0,0096	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (27; 123) p = 0,0024
Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	2/524 (0,4%)	13/527 (2,5%)	0,15 (0,04; 0,68) p = 0,0137	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 48 (29; 152) p = 0,0041
Zastój moczu	4/524 (0,8%)	10/527 (1,9%)	0,40 (0,13; 1,27) p = 0,1217	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1079

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występowały z częstością nie przekraczającą 10%. Najczęściej AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia raportowano nadciśnienie tętnicze (APA+ADT vs PBO+ADT, 8,4% vs 9,1%) oraz ból pleców (2,3% vs 2,7%). Większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia występowała z podobną częstością w obu grupach. Istotne różnice zaobserwowano w przypadku wysypki uogólnionej, której ryzyko wystąpienia było istotnie, około 7 razy większe w grupie APA+ADT (RR = 7,04 [95% CI: 1,61; 30,82], p = 0,0096) oraz zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, której ryzyko wystąpienia było z kolei istotnie mniejsze (o 85%) w grupie APA+ADT (RR = 0,15 [95% CI: 0,04; 0,68], p = 0,0137), w porównaniu do kontroli.

5.5.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W publikacji *Chi 2019* opisano również częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), oddzielnie dla zdarzeń dowolnego stopnia i dla tych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Dane te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (*Chi 2019*).

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka [^]	142/524 (27,1%)	45/527 (8,5%)	3,17 (2,32; 4,34) p < 0,0001	0,19 (0,14; 0,23) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Upadek	39/524 (7,4%)	37/527 (7,0%)	1,06 (0,69; 1,63) p = 0,7918	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7918
Złamanie kości [§]	33/524 (6,3%)	24/527 (4,6%)	1,38 (0,83; 2,31) p = 0,2144	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2119
Niedoczynność tarczycy [#]	34/524 (6,5%)	6/527 (1,1%)	5,70 (2,41; 13,46) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (14; 33) p < 0,0001
Drgawki [@]	3/524 (0,6%)	2/527 (0,4%)	1,51 (0,25; 8,99) p = 0,6517	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6495

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie wysypki obejmowało różne zmiany skórne, w tym wysypkę, rumień na twarzy w kształcie motyla, wysypkę rumieniową, wysypkę złuszczącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, grudki, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę w obrębie narządów płciowych, pęcherze, złuszczenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, reakcje skórne, wysypkę w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, toksyczne wykwity skórne, owrzodzenia jamy ustnej, wykwity polekowe, zapalenie spojówek, rumień wielopostaciowy, zapalenie jamy ustnej i pokrzywkę;

[§] pojęcie złamania kości obejmowało złamania panewki stawu biodrowego, kostki, obojczyka, szyjki kości udowej, kości udowej, kości strzałkowej, kości stopy, kości przedramienia, złamanie ogólnie, złamanie kości kulszowej, ból z powodu złamania kości, złamania kości ręki, biodra, kości kończyny dolnej, rzepki, kości promieniowej, żebra, kości czaszki, złamania kompresyjne kręgosłupa, złamania kręgosłupa, mostka, kręgów piersiowych, kości piszczelowej, złamania urazowe, złamanie kości łokciowej, kości kończyny górnej i kości nadgarstka;

[#] pojęcie to obejmowało autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podwyższenie poziomu tyreotropiny we krwi i niedoczynność tarczycy;

[@] pojęcie to obejmowało drgawki oraz ugryzienie w język.

Ogółem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania była wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 27,1% vs 8,5%). Wysypkę odnotowano ponad trzykrotnie częściej w grupie APA+ADT, w porównaniu do kontroli, a różnica między grupami była istotna statystycznie, RR = 3,17 (95% CI: 2,32; 4,34), p < 0,0001. Również niedoczynność tarczycy raportowano istotnie częściej u chorych w grupie APA+ADT w porównaniu do kontroli, RR = 5,70 (95% CI: 2,41; 13,46), p < 0,0001.

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka [^]	33/524 (6,3%)	3/527 (0,6%)	11,06 (3,41; 35,85) p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,08) NNH = 18 (13; 29) p < 0,0001
Upadek	4/524 (0,8%)	4/527 (0,8%)	1,01 (0,25; 4,00) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Złamanie kości [§]	7/524 (1,3%)	4/527 (0,8%)	1,76 (0,52; 5,98) p = 0,3648	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3584
Niedoczynność tarczycy [#]	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Drgawki [@]	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie wysypki obejmowało różne zmiany skórne, w tym wysypkę, rumień na twarzy w kształcie motyla, wysypkę rumieniową, wysypkę złuszczącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, grudki, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę w obrębie narządów płciowych, pęcherze, złuszczenie skóry, złuszczące zapalenie

skóry, reakcje skórne, wysypkę w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, toksyczne wykwity skórne, owrzodzenia jamy ustnej, wykwity polekowe, zapalenie spojówek, rumień wielopostaciowy, zapalenie jamy ustnej i pokrzywkę; wysypka dowolnego rodzaju była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 lub wyższego spośród tych, uznanych przez badacza za związane ze stosowaniem apalutamidu;

- ⁵ pojęcie złamania kości obejmowało złamania panewki stawu biodrowego, kostki, obojczyka, szyjki kości udowej, kości udowej, kości strzałkowej, kości stopy, kości przedramienia, złamanie ogólnie, złamanie kości kulszowej, ból z powodu złamania kości, złamania kości ręki, biodra, kości kończyny dolnej, rzepki, kości promieniowej, żebra, kości czaszki, złamania kompresyjne kręgosłupa, złamania kręgosłupa, mostka, kręgów piersiowych, kości piszczelowej, złamania urazowe, złamanie kości łokciowej, kości kończyny górnej i kości nadgarstka;
- [#] pojęcie to obejmowało autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, podwyższenie poziomu tyreotropiny we krwi i niedoczynność tarczycy;
- [@] pojęcie to obejmowało drgawki oraz ugryzienie w język.

Ogółem zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o stopniu nasilenia 3 lub wyższym występowały dość rzadko, a najczęstszym była wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 6,3% vs 0,6%). Spośród tych zdarzeń większość występowała z podobną częstością w obu grupach, jedynie wysypka pojawiała się w grupie APA+ADT ok. 11 razy częściej niż w grupie kontrolnej, a różnica ta była statystycznie znamienne, RR = 11,06 (95% CI: 3,41; 35,85), $p < 0,0001$.

5.5.4 Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do trwałego przerwania terapii

Informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) prowadzących do trwałego przerwania leczenia, w podziale na zdarzenia wszystkich stopnie oraz stopnia 3 lub wyższego, zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 53. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do trwałego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	42/524 (8,0%)	28/527 (5,3%)	1,51 (0,95; 2,40) p = 0,0815	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0787
Wysypka [^]	12/524 (2,3%)	1/527 (0,2%)	12,07 (1,57; 92,48) p = 0,0165	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 48 (30; 131) p = 0,0020
Nowa zmiana nowotworowa ⁵	7/524 (1,3%)	5/527 (0,9%)	1,41 (0,45; 4,41) p = 0,5568	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5549
Zakażenie [#]	1/524 (0,2%)	3/527 (0,6%)	0,34 (0,03; 3,21) p = 0,3432	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3182
Zmęczenie	4/524 (0,8%)	0/527 (0,0%)	9,05 (0,49; 167,70) p = 0,1391	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0718
Zdarzenia związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego [@]	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Drgawki	2/524 (0,4%)	1/527 (0,2%)	2,01 (0,18; 22,12) p = 0,5678	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5601
Zatorowość płucna	1/524 (0,2%)	2/527 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,53) p = 0,5741	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5661

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nagły zgon	0/524 (0,0%)	2/527 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
Zaburzenia naczyniowo- mózgowe	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba Parkinsona	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Radikulopatia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zaburzenia poznawcze	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Krwotok wewnątrzczaszkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Utrata świadomości	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Migotanie przedsionków	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zatrzymanie krążenia i oddechu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Wstrząs kardiogeny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Nagły zgon sercowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Hipotermia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niepokój (<i>anxiety</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Nastrój euforyczny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Samobójstwo	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Perforacja dużego owrodzenia jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęk warg	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Duszność	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Obecność płynu w jamie opłucnej (<i>pleural effusion</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Obrzęk płuc	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność oddechowa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Odwodnienie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Uderzenia gorąca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczącą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczycę, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwit polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwit skóry;

§ pojęcie nowej zmiany nowotworowej (łagodnej, złośliwej i o nieokreślonej złośliwości, w tym torbieli i polipów) obejmowało złośliwe nowotwory płuc, gruczolaki okrężnicy, nowotwory okrężnicy, mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, nowotwory złośliwe części ustnej gardła, brodawczaki, gruczolakoraki odbytnicy, raki drobnokomórkowe, gruczolakoraki żołądka, gruczolakoraki jelita grubego, nowotwory złośliwe pęcherza i niedrobnokomórkowe raki płuca;

pojęcie zakażenia obejmowało zakażenia układu moczowego, zakażenia bakterią *Klebsiella*, posocznice, urosepsę, zakażenia grzybicze, zakażenia miejscowe, zakażenia płuc, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze dróg oddechowych, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie oskrzeli, grypę, martwicze zapalenie powięzi i wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych;

@ pojęcie zdarzeń związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego obejmowało zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego i ostry zespół wieńcowy.

Ogółem zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) doprowadziły do trwałego przerwania terapii u 8,0% pacjentów z grupy APA+ADT i 5,3% pacjentów z grupy PBO+ADT. Dla większości zdarzeń odnotowywano jedynie pojedyncze przypadki prowadzące do trwałego przerwania leczenia. Najczęściej przerywano leczenie z powodu wysypki (APA+ADT vs PBO+ADT, 2,3% vs 0,2%) oraz z powodu wystąpienia kolejnego nowotworu (1,3% vs 0,9%). W przypadku wysypki różnica między grupami była znamienna statystycznie – zdarzenie to występowało ok. 12 razy częściej w grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT: RR = 12,07 (95% CI: 1,57; 92,48), p = 0,0165. Lecząc 48 chorych APA+ADT zamiast PBO+ADT należy oczekiwać jednego więcej przypadku trwałego przerwania terapii w wyniku TEAEs, NNH = 48 (95% CI: 30; 131). Dla pozostałych TEAEs skutkujących trwałym przerwaniem terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do trwałego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	26/524 (5,0%)	22/527 (4,2%)	1,19 (0,68; 2,07) p = 0,5416	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5411

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka [^]	7/524 (1,3%)	1/527 (0,2%)	7,04 (0,87; 57,02) p = 0,0675	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0325
Nowa zmiana nowotworowa [§]	5/524 (1,0%)	3/527 (0,6%)	1,68 (0,40; 6,98) p = 0,4778	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4730
Zakażenie [#]	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zmęczenie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zdarzenia związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego [@]	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Drgawki	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zatorowość płucna	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nagły zgon	0/524 (0,0%)	2/527 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
Zaburzenia naczyniowo-mózgowe	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba Parkinsona	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Radikulopatia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zaburzenia poznawcze	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Krwotok wewnętrzny	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Utrata świadomości	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Migotanie przedsionków	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zatrzymanie krążenia i oddechu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Wstrząs kardiogeny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Nagły zgon sercowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Hipotermia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niepokój (<i>anxieti</i>)	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nastrój euforyczny	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Samobójstwo	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Perforacja dużego owrzodzenia jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęk warg	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Duszność	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Obecność płynu w jamie opłucnej (<i>pleural effusion</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Obrzęk płuc	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niewydolność oddechowa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Odwodnienie	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Uderzenia gorąca	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Podwyższona aktywność aminotransferazy alanino- wej	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczającą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycę, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwit polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwit skórne;

[§] pojęcie nowej zmiany nowotworowej (łagodnej, złośliwej i o nieokreślonej złośliwości, w tym torbieli i polipów) obejmowało złośliwe nowotwory płuc, gruczolaki okrężnicy, nowotwory okrężnicy, mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, nowotwory złośliwe części ustnej gardła, brodawczaki, gruczolakoraki odbytnicy, raki drobnokomórkowe, gruczolakoraki żołądka, gruczolakoraki jelita grubego, nowotwory złośliwe pęcherza i niedrobnokomórkowe raki płuca;

[#] pojęcie zakażenia obejmowało zakażenia układu moczowego, zakażenia bakterią *Klebsiella*, posocznice, urosepsę, zakażenia grzybicze, zakażenia miejscowe, zakażenia płuc, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze dróg oddechowych, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie oskrzeli, grype, martwicze zapalenie powięzi i wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych;

[@] pojęcie zdarzeń związanych z niedokrwiem mięśnia sercowego obejmowało zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego i ostry zespół wieńcowy.

Ogółem częstość TEAEs stopnia ≥ 3 prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiła 5,0% w grupie APA+ADT i 4,2% w grupie PBO+ADT. Wszystkie spośród tych zdarzeń występowały w obu grupach z podobną częstością. Najczęściej do trwałego przerwania leczenia prowadziły wysypka: APA+ADT vs PBO+ADT, 1,3% vs 0,2%, RR = 7,04 (95% CI: 0,87; 57,02), p = 0,0675, oraz wystąpienie kolejnej zmiany nowotworowej: 1,0% vs 0,6%, RR = 1,68 (95% CI: 0,40; 6,98), p = 0,4778.

5.5.5 Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do redukcji dawki leku

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do redukcji dawki leku, w podziale na zdarzenia wszystkich stopni i te stopnia 3 lub wyższego, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki leku; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	37/524 (7,1%)	11/527 (2,1%)	3,38 (1,74; 6,56) p = 0,0003	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 21 (14; 41) p = 0,0001
Wysypka [^]	28/524 (5,3%)	4/527 (0,8%)	7,04 (2,49; 19,93) p = 0,0002	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 22 (16; 40) p < 0,0001
Podwyższona aktywność AST lub ALT	0/524 (0,0%)	4/527 (0,8%)	0,11 (0,01; 2,07) p = 0,1412	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0721
Zmęczenie	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Ból głowy	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nadciśnienie	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Neutropenia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Zaburzenia poznawcze	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Uderzenia gorąca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Astenia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Odwodnienie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Nadmierna senność	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Ból ^{&}	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Pogorszenie stanu sprawności	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek masy ciała	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczącą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczycę, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwyty polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwyty skórne;

& pojęcie to obejmowało ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból górnej części brzucha, ból dolnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi i ból klatki piersiowej pochodzenia pozasercowego.

Ogółem, TEAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia prowadziły do redukcji dawki leku ponad 3 razy częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT (7,1% vs 2,1%), i był to wynik istotny statystycznie, RR = 3,38 (95% CI: 1,74; 6,56), NNH = 21 (95% CI: 14; 41), p = 0,0003. Najczęściej do redukcji dawki prowadziła wysypka (5,3% vs 0,8%). Ryzyko jej wystąpienia było znamienne, około 7 razy większe wśród pacjentów leczonych APA+ADT w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 7,04 (95% CI: 2,49; 19,93), NNH = 22 (95% CI: 16; 40), p = 0,0002. Pozostałe zdarzenia niepożądane prowadziły do zmniejszenia dawki leku z podobną częstością w obu grupach.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki leku; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	19/524 (3,6%)	1/527 (0,2%)	19,11 (2,57; 142,22) p = 0,0040	0,03 (0,02; 0,05) NNH = 30 (20; 56) p < 0,0001
Wysypka [^]	11/524 (2,1%)	1/527 (0,2%)	11,06 (1,43; 85,38) p = 0,0211	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 53 (32; 160) p = 0,0035
Podwyższona aktywność AST lub ALT	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zmęczenie	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Ból głowy	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Nadciśnienie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Neutropenia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Zaburzenia poznawcze	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Ogólne pogorszenie fi- zycznego stanu zdrowia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Uderzenia gorąca	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Astenia	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Odwodnienie	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Letarg	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Ból ^{&}	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Pogorszenie stanu sprawności	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Spadek masy ciała	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczającą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycę, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwity polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwity skórne;

[&] pojęcie to obejmowało ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból górnej części brzucha, ból dolnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi i ból klatki piersiowej pochodzenia pozasercowego.

Ryzyko redukcji dawki na skutek TEAEs ≥ 3 stopnia było istotnie, ponad 19 razy większy w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT, RR = 19,11 (95% CI: 2,57; 142,22), NNH = 30 (95% CI: 20; 56), p = 0,0040. Najczęstszym z nich była wysypka, która występowała u 2,1% pacjentów z grupy APA+ADT i u 0,2% chorych z grupy PBO+ADT. Różnica ta była istotna statystycznie – wysypka występowała u znamienne, ok. 11 razy większego odsetka pacjentów z grupy APA+ADT niż w grupie kontrolnej, RR = 11,06 (95% CI: 1,43; 85,38), NNH = 53 (95% CI: 32; 160), p = 0,0211. Pozostałe TEAEs prowadziły do redukcji dawki leku jedynie u nielicznych pacjentów i ich częstość nie różniła się znamienne między grupami.

5.5.6 Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do czasowego przerwania terapii

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs) prowadzących do czasowego przerwania terapii, w podziale na zdarzenia dowolnego stopnia oraz na te o stopniu nasilenia 3 lub wyższym, zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	104/524 (19,8%)	63/527 (12,0%)	1,66 (1,24; 2,22) p = 0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 13 (9; 29) p = 0,0004
Wysypka [^]	44/524 (8,4%)	5/527 (0,9%)	8,85 (3,54; 22,14) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 21) p < 0,0001
Podwyższona aktywność AST lub ALT	7/524 (1,3%)	12/527 (2,3%)	0,59 (0,23; 1,48) p = 0,2581	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2516
Ból ^{&}	9/524 (1,7%)	7/527 (1,3%)	1,29 (0,49; 3,45) p = 0,6073	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6064
Zakażenie [#]	6/524 (1,1%)	9/527 (1,7%)	0,67 (0,24; 1,87) p = 0,4450	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4415
Nadciśnienie	6/524 (1,1%)	6/527 (1,1%)	1,01 (0,33; 3,10) p = 0,9921	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9921
Zmęczenie	6/524 (1,1%)	2/527 (0,4%)	3,02 (0,61; 14,88) p = 0,1750	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1536
Wymioty	3/524 (0,6%)	4/527 (0,8%)	0,75 (0,17; 3,35) p = 0,7111	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7100
Niedokrwistość	2/524 (0,4%)	3/527 (0,6%)	0,67 (0,11; 4,00) p = 0,6607	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6584
Astenia	3/524 (0,6%)	2/527 (0,4%)	1,51 (0,25; 8,99) p = 0,6517	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6495
Obniżony apetyt	2/524 (0,4%)	3/527 (0,6%)	0,67 (0,11; 4,00) p = 0,6607	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6584
Nowa zmiana nowotworowa [§]	3/524 (0,6%)	1/527 (0,2%)	3,02 (0,31; 28,91) p = 0,3382	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3141
Biegunka	1/524 (0,2%)	3/527 (0,6%)	0,34 (0,03; 3,21) p = 0,3432	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3182
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Gorączka	3/524 (0,6%)	1/527 (0,2%)	3,02 (0,31; 28,91) p = 0,3382	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3141
Zastój moczu	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Ból stawów	2/524 (0,4%)	1/527 (0,2%)	2,01 (0,18; 22,12) p = 0,5678	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5601
Bezsensowność	3/524 (0,6%)	0/527 (0,0%)	7,04 (0,36; 135,96) p = 0,1964	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1314
Ostre uszkodzenie nerek	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niepokój (<i>anxiety</i>)	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Duszność	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Upadek	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Ból głowy	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Krwimocz	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Uderzenia gorąca	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nadwrażliwość	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Hipertrójglicerydemia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Hiponatremia	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Spadek siły mięśniowej	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nudności	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Neutropenia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Ucisk rdzenia kręgowego	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Ostra niewydolność oddechowa	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Alergia na środki chemiczne	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niestabilna dławica piersiowa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Migotanie przedsionków	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niedrożność przewodów żółciowych	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Skrobiawica serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zaburzenia sercowe	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zastoinowa niewydolność serca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zapalenie warg	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Przewlekłe zapalenie wątroby	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zaburzenia poznawcze	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Splątanie (<i>confusional state</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zaparcia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Odwodnienie	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Depresja	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Cukrzyca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niedowład połowiczny	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęki	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęk powiek	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęk twarzy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Gorączka neutropeniczna	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Perforacja wrzodu żołądka	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zapalenie żołądka	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Omamy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwiak	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotoczne erozyjne zapalenie żołądka	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok wewnętrzny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Marskość wątroby	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niewydolność wątroby	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Złamanie biodra (<i>hip fracture</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Hipokaliemia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Wodonercze	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Hiperbilirubinemia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba grypopodobna	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Perforacja dużego wrzodu jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zmiana stanu psychicznego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Sztwność kostno-mięśniowa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zdarzenia niedokrwienne serca [@]	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba zwyrodnieniowa stawów (<i>osteoarthritis</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Osteoporoza	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Złamania patologiczne	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Obrzęki obwodowe (<i>peripheral edema</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęki obwodowe (<i>peripheral swelling</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból odbytu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Uszkodzenie nerek	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Reumatoidalne zapalenie stawów	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Drgawki	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zapalenie jamy ustnej	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwiak podpajęczynówkowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok podpajęczynówkowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Omdlenie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Trombocytopenia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Owrzodzenie języka	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Nietrzymanie moczu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niedrożność układu moczowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zwężenie cewki moczowej	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Przyrost masy ciała	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczającą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycę, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwit polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwit skórne;

[&] pojęcie to obejmowało ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból górnej części brzucha, ból dolnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi i ból klatki piersiowej pochodzenia pozasercowego;

[#] pojęcie zakażenia obejmowało zakażenia układu moczowego, zakażenia bakterią *Klebsiella*, posocznice, uropesę, zakażenia grzybicze, zakażenia miejscowe, zakażenia płuc, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze dróg oddechowych, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie oskrzeli, grypę, martwicze zapalenie powięzi i wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych;

[§] pojęcie nowej zmiany nowotworowej (łagodnej, złośliwej i o nieokreślonej złośliwości, w tym torbieli i polipów) obejmowało złośliwe nowotwory płuc, gruczolaki okrężnicy, nowotwory okrężnicy, mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, nowotwory złośliwe części ustnej gardła, brodawczaki, gruczolakoraki odbytnicy, raki drobnokomórkowe, gruczolakoraki żołądka, gruczolakoraki jelita grubego, nowotwory złośliwe pęcherza i niedrobnokomórkowe raki płuca;

® pojęcie zdarzeń związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego obejmowało zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego i ostry zespół wieńcowy.

Ryzyko czasowego przerwania terapii na skutek TEAEs dowolnego stopnia było znamienne (o 66%) większe w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT, RR = 1,66 (95% CI: 1,24; 2,22), NNH = 13 (95% CI: 9; 29), p = 0,0006. Najczęściej prowadziły do tego wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 8,4% vs 0,9%), podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej (1,3% vs 2,3%), ból (1,7% vs 2,3%) oraz zakażenia (1,1% vs 1,3%). Tylko dla oceny wysypki różnice między grupami były istotne statystycznie: RR = 8,85 (95% CI: 3,54; 22,14), NNH = 14 (95% CI: 11; 21), p < 0,0001.

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019).

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie	68/524 (13,0%)	43/527 (8,2%)	1,59 (1,11; 2,28) p = 0,0120	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 91) p = 0,0109
Wysypka [^]	20/524 (3,8%)	2/527 (0,4%)	10,06 (2,36; 42,81) p = 0,0018	0,03 (0,02; 0,05) NNH = 30 (20; 59) p < 0,0001
Podwyższona aktywność AST lub ALT	4/524 (0,8%)	7/527 (1,3%)	0,57 (0,17; 1,95) p = 0,3745	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3677
Ból ^{&}	4/524 (0,8%)	3/527 (0,6%)	1,34 (0,30; 5,96) p = 0,6999	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6990
Zakażenie [#]	4/524 (0,8%)	3/527 (0,6%)	1,34 (0,30; 5,96) p = 0,6999	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6990
Nadciśnienie	6/524 (1,1%)	6/527 (1,1%)	1,01 (0,33; 3,10) p = 0,9921	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9921
Zmęczenie	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Wymioty	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Niedokrwistość	0/524 (0,0%)	2/527 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
Astenia	3/524 (0,6%)	1/527 (0,2%)	3,02 (0,31; 28,91) p = 0,3382	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3141
Obniżony apetyt	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nowa zmiana nowotworowa [§]	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Biegunka	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Gorączka	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zastój moczu	2/524 (0,4%)	2/527 (0,4%)	1,01 (0,14; 7,11) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Ból stawów	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Bezsensność	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Ostre uszkodzenie nerek	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Niepokój (<i>anxiety</i>)	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Duszność	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Upadek	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Ból głowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Krwimocz	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Uderzenia gorąca	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Nadwrażliwość	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Hipertrójglicerydemia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Hiponatremia	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Spadek siły mięśniowej	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Nudności	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Neutropenia	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
Ucisk rdzenia kręgowego	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Ostra niewydolność oddechowa	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Alergia na środki chemiczne	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niestabilna dławica piersiowa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Migotanie przedsionków	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niedrożność przewodów żółciowych	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Skrobiawica serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zaburzenia sercowe	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zastoinowa niewydolność serca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zapalenie warg	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Przewlekłe zapalenie wątroby	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zaburzenia poznawcze	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Splątanie (<i>confusional state</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zaparcia	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Odwodnienie	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Depresja	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Cukrzyca	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Niedowład połowiczny	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Obrzęki	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Obrzęk powiek	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Obrzęk twarzy	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Gorączka neutropeniczna	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Perforacja wrzodu żołądka	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zapalenie żołądka	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Omamy	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Krwiak	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotoczne erozyjne zapalenie żołądka	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok wewnątrzczaszkowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Marskość wątroby	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Niewydolność wątroby	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Złamanie biodra (<i>hip fracture</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Hipokaliemia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Wodonercze	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Hiperbilirubinemia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba grypopodobna	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Perforacja dużego wrzodu jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zmiana stanu psychicznego	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Sztwywność kostno-mięśniowa	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Zdarzenia niedokrwienne serca [@]	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Choroba zwyrodnieniowa stawów (<i>osteoarthritis</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Osteoporoza	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-
Złamania patologiczne	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Obrzęki obwodowe (<i>peripheral edema</i>)	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	-	-

Zdarzenia niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęki obwodowe (<i>peripheral swelling</i>)	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Ból odbytu	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Uszkodzenie nerek	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Reumatoidalne zapalenie stawów	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Drgawki	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zapalenie jamy ustnej	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Krwiak podpajęczynówkowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Krwotok podpajęczynówkowy	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Omdlenie	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Trombocytopenia	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Owrzodzenie języka	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Nietrzymanie moczu	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Niedrożność układu moczowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Zwężenie cewki moczowej	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
Przyrost masy ciała	0/524 (0,0%)	0/527 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pojęcie to obejmowało różne zmiany skórne, w tym wyprysk, wyprysk pieniążkowy, wysypkę złuszczącą, wysypkę uogólnioną, wysypkę, zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczyce, nadmierne wydzielanie potu, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą, wykwyty polekowe, rumień wielopostaciowy, łagodne rogowacenie liszajowate, świąd, wysypkę świądową, złuszczenie skóry, zmiany skórne, reakcje skórne i toksyczne wykwyty skórne;

& pojęcie to obejmowało ból kończyny, ból pleców, ból kości, ból górnej części brzucha, ból dolnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi i ból klatki piersiowej pochodzenia pozasercowego;

pojęcie zakażenia obejmowało zakażenia układu moczowego, zakażenia bakterią *Klebsiella*, posocznice, urosepsę, zakażenia grzybicze, zakażenia miejscowe, zakażenia płuc, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze dróg oddechowych, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie oskrzeli, grypę, martwicze zapalenie powięzi i wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych;

§ pojęcie nowej zmiany nowotworowej (łagodnej, złośliwej i o nieokreślonej złośliwości, w tym torbieli i polipów) obejmowało złośliwe nowotwory płuc, gruczolaki okrężnicy, nowotwory okrężnicy, mięśniakomięsaki gładkokomórkowe, nowotwory złośliwe części ustnej gardła, brodawczaki, gruczolakoraki odbytnicy, raki drobnokomórkowe, gruczolakoraki żołądka, gruczolakoraki jelita grubego, nowotwory złośliwe pęcherza i niedrobnokomórkowe raki płuca;

© pojęcie zdarzeń związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego obejmowało zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego i ostry zespół wieńcowy.

Ogółem TEAEs ≥ 3 stopnia były powodem czasowego przerwania terapii znacznie częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT: 13,0% vs 8,2%, RR = 1,59 (95% CI: 1,11; 2,28), NNH = 21 (95% CI: 12; 91), p = 0,0120. Najczęściej prowadziły do tego wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 3,8% vs 0,4%), nadciśnienie (1,1% vs 1,1%), oraz podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej (0,8% vs 1,3%). W przypadku większości TEAEs ≥ 3 stopnia terapię przerywano czasowo u podobnego odsetka pacjentów między grupami. Tylko w przypadku wysypki ryzyko jej wystąpienia było istotnie, około 10 razy większe podczas terapii APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT, RR = 10,06 (95% CI: 2,36; 42,81), NNH = 30 (95% CI: 20; 59), p = 0,0018.

5.5.7 Zgony

W publikacji *Chi 2019* opisano dane dotyczące przyczyn zgonów podczas badania *TITAN* (do 30 dni od ostatniej dawki leku) raportowanych przez badacza. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zgony, raportowane przez badacza; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie *TITAN* (*Chi 2019*).

Przyczyna zgonu	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszystkie zgony	18/524 (3,4%)	23/527 (4,4%)	0,79 (0,43; 1,44) p = 0,4378	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4363
Zgony z powodu raka prostaty	8/524 (1,5%)	7/527 (1,3%)	1,15 (0,42; 3,15) p = 0,7864	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7863
Zgony z powodu AEs	10/524 (1,9%)	16/527 (3,0%)	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2438	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2387
▪ Niewydolność oddechowa	1/524 (0,2%)	2/527 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,53) p = 0,5741	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5661
▪ Ostre uszkodzenie nerek	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
▪ Ostry zawał mięśnia sercowego	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
▪ Nagły zgon	0/524 (0,0%)	2/527 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
▪ Ostry zespół wieńcowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Zatrzymanie oddechu i krążenia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Wstrząs kardiogeny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775

Przyczyna zgonu	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
▪ Zgon	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Hipotermia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Krwotok wewnętrzny	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Perforacja dużego wrzodu jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zawał mięśnia sercowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zatorowość płucna	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Posocznica	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Nagły zgon sercowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Samobójstwo	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Urosepsa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Pęknięcie naczynia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Ogółem w grupie APA+ADT podczas badania zmarło 18 (3,4%) pacjentów, a w grupie PBO+ADT 23 (4,4%) chorych, z czego odpowiednio 10 (1,9%) i 16 (3,0%) zgonów było spowodowane wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Zdarzeniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do zgonu była niewydolność oddechowa (APA+ADT vs PBO+ADT, 0,2% vs 0,4% – łącznie 3 pacjentów). Częstość zgonów z poszczególnych przyczyn była statystycznie podobna między wyróżnionymi grupami leczenia. Dodatkowo badacze podali, że zdarzenia niedokrwienne doprowadziły do zgonu u 2 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Erleada (*ChPL Erleada 2021*) z dnia 18 lutego 2021 roku.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (26%), wysypka (26% każdego stopnia i 6% stopnia 3 lub 4), nadciśnienie (22%), uderzenia gorąca (18%), ból stawów (17%), biegunka (16%), upadki (13%) i zmniejszenie masy ciała (13%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (11%) i niedoczynność tarczycy (8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 60. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	–	Niedoczynność tarczycy ¹	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipercholesterolemia, Hipertrójglicerydemia	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	–	Zaburzenia smaku, Niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu ²	Drgawki ³	–
Zaburzenia serca	–	Choroba niedokrwienne serca ⁴	–	Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, Nadciśnienie	–	–	–

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	–	–	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka,	Świąd, Łysienie	–	Toksyczna nekroliza naskórka ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania ⁶ , Ból stawów	Skurcze mięśni	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	–	–	–
Badania dodatkowe	Zmniejszenie masy ciała	–	–	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	–	–	–

- 1 Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójjodotyroniny;
- 2 Obejmuje przemijający atak niedokrwienny, incydent naczyniowo-mózgowy, zaburzenie naczyń mózgowych, udar niedokrwienny, miażdżycę tętnic szyjnych, zwężenie tętnicy szyjnej, niedowład połowiczny, zawał lakunarny, udar lakunarny, zakrzepowy zawał mózgu, encefalopatię naczyniową, zawał mózdzku, zawał mózgu i niedokrwienie mózgu;
- 3 Obejmuje gryzienie języka;
- 4 Obejmuje dusznicę bolesną, niestabilną dusznicę bolesną, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, niedrożność tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, miażdżycę tętnic wieńcowych, nieprawidłowy test wysiłkowy serca, zwiększenie stężenia troponiny, niedokrwienie mięśnia sercowego;
- 5 Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu;
- 6 Obejmuje złamanie żebra, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie kompresyjne kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie kości stopy, złamanie biodra, złamanie kości ramiennej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie górnej kończyny, złamanie kości krzyżowej, złamanie kości dłoni, złamanie kości łonowej, złamanie panewki, złamanie kostki, złamanie kompresyjne, pęknięcie chrząstki żebrowej, złamanie kości twarzy, złamanie kończyny dolnej, złamanie osteoporotyczne, złamanie nadgarstka, złamanie awulsyjne, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości ogonowej, złamanie miednicy, złamanie kości promieniowej, złamanie mostka, złamanie przeciężeniowe, złamanie urazowe, złamanie kręgu szyjnego, złamanie szyjki kości udowej, złamanie piszczeli.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Wysypka skórna związana z apalutamidem była najczęściej opisywana jako plamista lub plamistogrudkowa. Wysypka obejmowała wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę uogólnioną, pokrzywkę, wysypkę świądową, wysypkę plamistą, zapalenie spojówek, rumień wielopostaciowy, wysypkę grudkową, złuszczenie skóry, wysypkę na narządach płciowych, wysypkę rumieniową, zapalenie jamy ustnej, wysypkę polekową, owrzodzenie jamy ustnej, wysypkę krostkową, pęcherze, grudki, pemfigoid, nadżerkę skóry, zapalenie skóry i wysypkę pęcherzykową. Działania niepożądane w postaci wysypki skórnej zgłaszano u 26% pacjentów leczonych apalutamidem. Wysypki skórne 3. stopnia, zdefiniowane jako pokrycie > 30% powierzchni ciała (BSA, ang. *body surface area*), zgłaszano podczas leczenia apalutamidem u 6% pacjentów.

Mediana dni do wystąpienia wysypki skórnej wynosiła 83 dni. U siedemdziesięciu ośmiu procent pacjentów wysypka ustąpiła z medianą 78 dni. Stosowane produkty lecznicze obejmowały miejscowe kortykosteroidy, doustne leki przeciwhistaminowe, a 19% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy podawane układowo. Wśród pacjentów z wysypką skórną przerwa w dawkowaniu wystąpiła u 28% pacjentów, a zmniejszenie dawki u 14%. Wysypka skórna wystąpiła ponownie u 59% pacjentów, którzy mieli przerwę w leczeniu. Wysypka skórna doprowadziła do przerwania leczenia apalutamidem u 7% pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna.

Upadki i złamania

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

Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanym badaniu (*SPARTAN*) u pacjentów z nmCRPC choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i 3% pacjentów otrzymujących placebo. W randomizowanym badaniu (*TITAN*) u pacjentów z mHSPC choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i 2% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach *SPARTAN* i *TITAN* 6 pacjentów (0,5%) leczonych apalutamidem i 2 pacjentów (0,2%) leczonych placebo zmarło z powodu choroby niedokrwiennej serca.

W badaniu *SPARTAN*, z medianą ekspozycji 32,9 miesiące dla apalutamidu i 11,5 miesięcy dla placebo, niedokrwienne zaburzenia naczyń mózgowych wystąpiły u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i u 1% pacjentów leczonych placebo. W badaniu *TITAN* niedokrwienne zaburzenia naczyń mózgowych wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów w grupie apalutamidu (1,5%) i w grupie placebo (1,5%). W badaniach *SPARTAN* i *TITAN* 2 pacjentów (0,2%) leczonych apalutamidem zmarło z powodu niedokrwienych zaburzeń naczyń mózgowych wobec braku zgonów z tego powodu w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy zgłaszano u 8% pacjentów leczonych apalutamidem i 2% pacjentów otrzymujących placebo w oparciu o oceny tyreotropiny (TSH) co 4 miesiące. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. Niedoczynność tarczycy występowała u 30% pacjentów już otrzymujących terapię zastępczą w ramieniu apalutamidu i u 3% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów nieotrzymujących leczenia zastępczego tarczycy, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 7% pacjentów leczonych apalutamidem i u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy jest to wskazane klinicznie, należy rozpocząć terapię zastępczą tarczycy lub dostosować dawkę.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania apalutamidu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz bazie *Adverse Event Reporting System* prowadzonej przez FDA (FAERS).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Erleada (mogącymi dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) są zmęczenie, wysypka skórna, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, ból stawów, biegunka, upadki, złamania (kości) oraz utrata masy ciała. Na stronie EMA podano także, że Erleada nie może być stosowana u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę (EMA 2021).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania apalutamidu, a jedynie informację o zaleceniu oceny tego produktu w terapii w CRPC (PRAC 2018).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) podano informację, że lek Erleada może wywołać ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, włączając upadki, złamania kości oraz drgawki (*seizures*) (FDA 2018). Dodatkowo zaznaczono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Erleada są: zmęczenie, ból stawów, wysypka, zmniejszenie apetytu, upadki, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, nudności i złamania. Zaznaczono też, że u chorych otrzymujących produkt Erleada wystąpiły niedokrwienne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zalecono monitorowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów tego schorzenia), złamania (zalecono ocenę

pacjentów pod kątem ryzyka złamań oraz wdrożenie terapii lekami ukierunkowanymi na kości), upadki u osób starszych (zalecono ocenę tych chorych pod kątem ryzyka występowania upadków) i napady drgawkowe (*seizures*; w przypadku ich wystąpienia zalecono trwałe odstawienie leku). Zwrócono też uwagę, że produkt Erleada może prowadzić do uszkodzenia płodu, więc mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję (*FDA 2019*). Ponadto odnaleziono także komunikat bezpieczeństwa o ciężkim ryzyku/nowych informacjach na temat bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) z okresu raportowania kwiecień-czerwiec 2020 r., w którym wskazano na odnotowanie toksycznej martwicy naskórka podczas leczenia apalutamidem (*FDA 2020*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2020 r.) wśród chorych leczonych apalutamidem odnotowano łącznie 2176 przypadków zdarzeń niepożądanych – 953 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 251 zgonów. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 809$; 37,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 421$; 19,3%) oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (*investigations*) ($n = 295$, 13,6%) (*FDA 2020a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 1146 przypadków zdarzeń niepożądanych dla apalutamidu (data odcięcia danych: 3 kwietnia 2021 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 472$, 41,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 264$, 23,0%) oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (*investigations*) ($n = 163$, 14,2%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 2388 chorych stosujących apalutamid. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ($n = 794$, 33,2%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ($n = 547$, 22,9%), zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ($n = 313$, 13,1%) oraz zaburzeń żołądka i jelit ($n = 306$, 12,8%) (*WHO-UMC 2021*).

Data przeprowadzenia oceny: 08.04.2021 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Aby odnaleźć aktualnie trwające badania w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (apalutamide OR erleada) AND (metastatic OR advanced) AND (prostate cancer OR mHSPC OR mCSPC). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym badania określane jako wczesne próby I fazy). Wyszukiwanie przeprowadzono 08.04.2021 r. i otrzymano 47 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 26 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Badania w toku oceniające apalutamid w skojarzeniu z ADT u chorych z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
NCT04409288	Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: An Open-label, Randomized, Cross-Over Trial.	Metodyka: prospektywne, badanie z randomizacją, aktywną kontrolą i z <i>cross-over</i> , bez zaślepienia Cel: ocena preferencji pacjenta względem apalutamidu lub enzalutamidu u chorych z nawracającym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (w ramach analizy zaplanowana jest ocena jakości życia oraz zmian psychologicznych i poznawczych; przedstawione informacje wskazują, że chorzy stosowali APA w skojarzeniu z ADT)	Data rozpoczęcia: 20 lipca 2020 r. Data zakończenia: 31 grudnia 2023 r. (data zakończenia dla głównej analizy: 31.07.2023 r.) Sponsor: Chinese University of Hong Kong Liczba uczestników: 146 Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04601441	Phase 4 Study of Exploring Circulating Tumor DNA (ctDNA) of Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer (mCSPC) Patients Receiving Apalutamide in Japan	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie interwencyjne fazy IV Cel: ocena zmian w genomie (73 geny) przed i po leczeniu apalutamidem u pacjentów z mCSPS (w ramach analizy zaplanowano także ocenę m.in. odsetka chorych uzyskujących nadir PSA $\leq 0,2$ ng/ml czy OS oraz PFS i PFS2, a także	Data rozpoczęcia: 06 listopad 2020 r. Data zakończenia: 31 marca 2025 r. Sponsor: Kindai University Liczba uczestników: 100 Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
		bezpieczeństwa; przedstawione informacje wskazują, że chorzy stosowali APA w skojarzeniu z ADT)	

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

9 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 15 opracowań wtórnych, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania. Uwzględniały one badanie *TITAN* prowadzone u pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem prostaty, które zostało opublikowane w dwóch publikacjach – *Chi 2019*, zawierającą opis i główne wyniki próby oraz *Agarwal 2019*, w której podsumowano wyniki oceny jakości życia, nie przedstawiono w nich nowych, nieopublikowanych danych. Wskazywano na istotne zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) lub samego zgonu (OS) wśród chorych leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią supresji androgenowej, w porównaniu do samej terapii supresji androgenowej. W przeglądach podkreślano również istotne wydłużenie czasu do konieczności zastosowania chemioterapii, a także czasu do kolejnej progresji, przy utrzymaniu jakości życia leczonych chorych. Wskazywano również na akceptowany profil bezpieczeństwa apalutamidu (w badaniu *TITAN* nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek AEs, ciężkich AEs, a także przerwania leczenia z powodu AEs czy też zgonu z powodu AEs), wskazując na najczęściej obserwowane zmęczenie, nadciśnienie tętnicze oraz wysypki. Terapia apalutamidem skojarzonym z ADT była podobnie skuteczna, jak inne leki ARAT (*androgen receptor-axis-targeted therapies*), natomiast istotnie lepsze wyniki stwierdzano w porównaniu z ADT, oraz, w przypadku PFS, z docetakselem. W porównaniu z pozostałymi terapiami skojarzonymi z ADT stosowanymi w leczeniu raka prostaty, apalutamid (według przeglądu *Chen 2020*) może być związany ze wzrostem ryzyka złamań (choć w porównaniu z terapią ADT w ramach badania *TITAN*, nie stwierdzono istotnych różnic dla tego AEs), z kolei ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak niedokrwistość czy nadciśnienie tętnicze wydaje się bardziej związane z innymi terapiami ARAT.

Apalutamid + ADT vs placebo + ADT – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo (PBO) – *TITAN*, opisane w publikacjach *Chi 2019* (publikacja główna, opisująca wyniki uzyskane podczas pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego; do publikacji załączono dodatkowo na stronie czasopisma *New England Journal of Medicine* suplement oraz protokół badania z planem analizy statystycznej) oraz *Agarwal 2019* (publikacja opisująca wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta). Wykorzystano również informacje z doniesień konferencyjnych *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następnej terapii w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z chorobą wysokiego i niskiego

ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie prowadzone było w 260 ośrodkach z 23 krajów, w tym w Polsce. Oceniano w nim wyższość terapii apalutamidem (APA), podawanym w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (APA+ADT), nad placebo (również w skojarzeniu z ADT). Badanie było stosunkowo liczne – randomizacji (w stosunku 1:1) poddano ogółem 1052 chorych (525 w grupie APA+ADT oraz 527 w grupie PBO+ADT), i stanowiły one populację, w której oceniano skuteczność leczenia (populacja ITT, z ang. *intent-to-treat*). Populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 1051 chorych, 524 vs 527, APA+ADT vs PBO+ADT).

Do badania *TITAN* włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z gruczolakorakiem gruczołu krokowego z udokumentowaną obecnością co najmniej jednego przerzutu do kości w badaniu scyntygraficznym, z lub bez przerzutów do narządów mięszowych lub zajęciem węzłów chłonnych, otrzymujący terapię supresji androgenowej. Wymagany był również stan pacjenta określony według kryteriów ECOG na 0 lub 1 (przed zmianą protokołu włączano ECOG 0-2). Chorzy musieli być hormonowrażliwi, tj. w czasie progresji choroby nie otrzymywali terapii supresji androgenowej. Określone były również kryteria związane z wcześniejszym leczeniem pacjenta, pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli docetakselu w leczeniu choroby przerzutowej, bez cech progresji w trakcie leczenia lub przed randomizacją, ADT przez nie więcej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej lub nie więcej niż 3 lata na etapie choroby zlokalizowanej, jeden kurs radioterapii lub leczenia chirurgicznego objawów związanych z chorobą przerzutową oraz inne leczenie miejscowe (tj. radioterapia lub prostatektomia) zakończone rok przed randomizacją.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *TITAN* były zbliżone w porównywanych grupach. Byli oni w starszym wieku (mediana 68-69 lata, zakres od 45 do 94 lat) i charakteryzowali się dobrą sprawnością – większość (ponad 60%) uzyskała ocenę 0 według skali ECOG, oznaczającą brak upośledzenia sprawności. U około 67% chorych rak gruczołu krokowego cechował się niskim zróżnicowaniem, ocenionym w skali Gleasona na > 7.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *TITAN* zaprezentowano wyniki dla pierwszej analizy *interim*, data odcięcia danych: 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 22,7 miesiąca (IQR: 19,4; 25,8). Mediana czasu otrzymywania leczenia zgodnie z protokołem wynosiła 20,5 miesiąca (IQR: 14,9; 24,7) w grupie APA+ADT oraz 18,3 miesiąca (IQR: 10,3; 22,9) w grupie PBO+ADT. Ponadto odnaleziono doniesienie konferencyjne *Chi 2021* przedstawiające informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy (końcowa analiza OS). Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem. W tym dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 39,3 miesiąca w grupie APA+ADT, 20,2 miesiąca w całej grupie placebo i 15,4 miesiąca w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie APA+ADT z grupy kontrolnej.

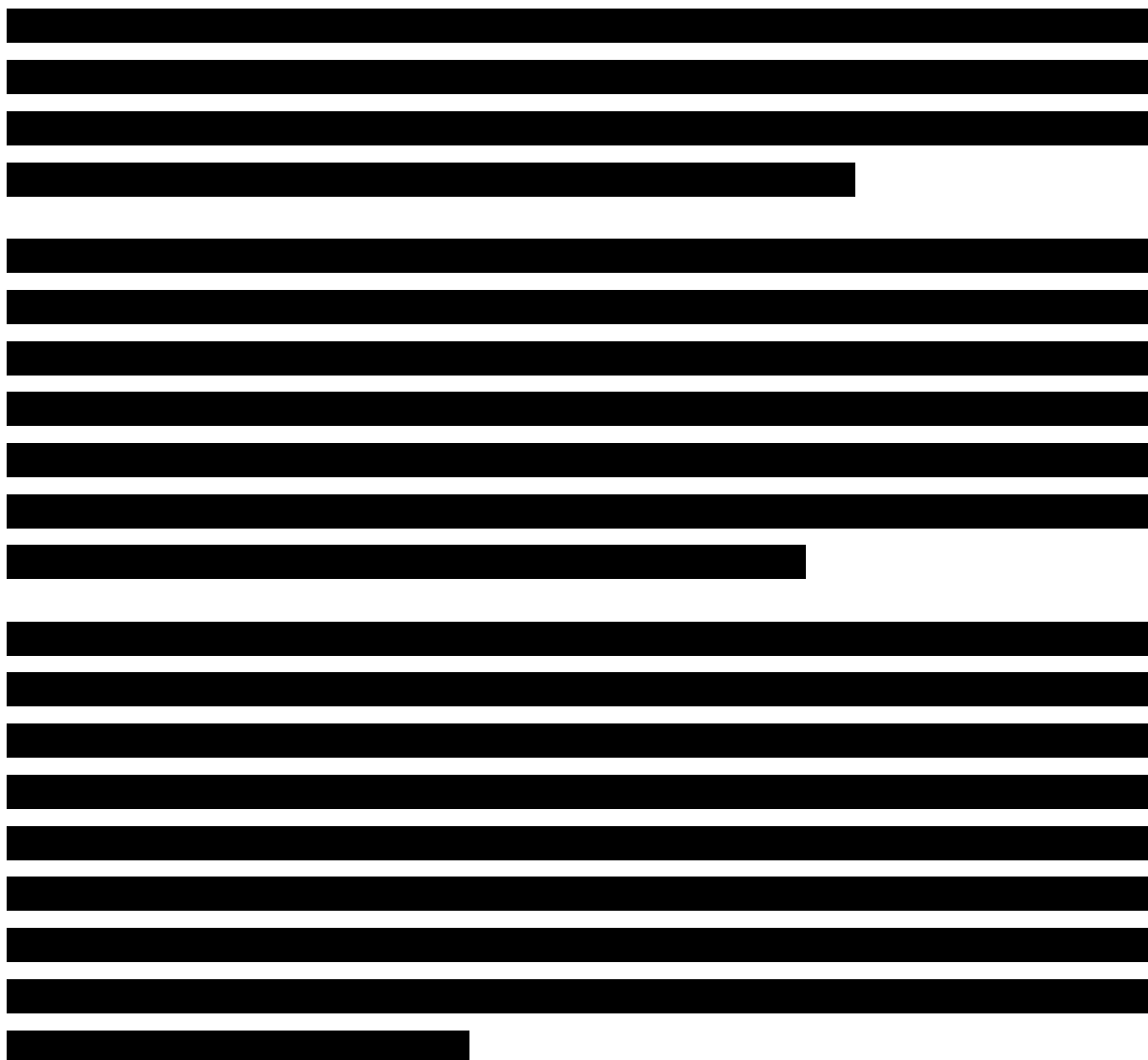
Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

W badaniu zastosowano **hierarchiczną strategię testowania**, po uzyskaniu istotnych statystycznie wyników dla głównych punktów końcowych, dodatkowe punkty końcowe testowano według nadanej im wagi, w kolejności od najwyższej wagi do najniższej.

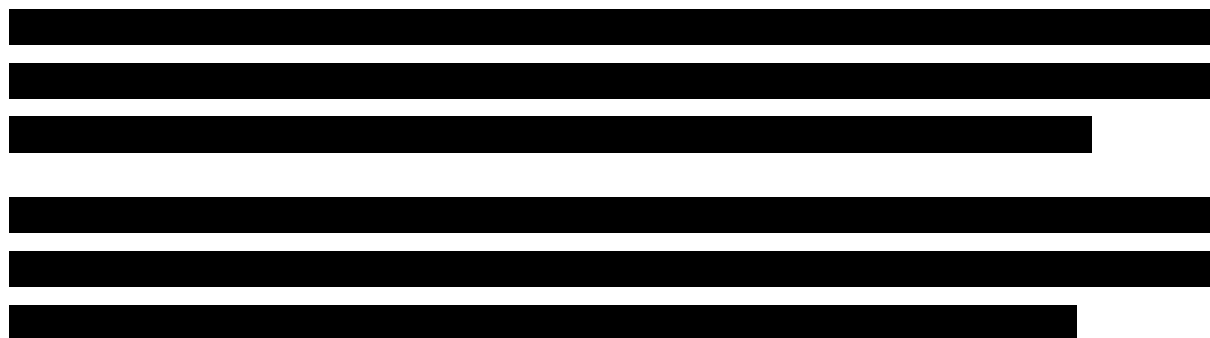
➤ **Główne punkty końcowe**

Przeżycie całkowite (OS). W analizie *interim* w grupie APA+ADT odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy kontrolnej PBO+ADT: 15,8% vs 22,2% i leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005. W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek 24-miesięcznego przeżycia całkowitego był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%.



W analizie końcowej wykazano także, że apalutamid znamienne opóźnił wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88). Także w podgrupie z **niskim obciążeniem chorobą przerzutową** odnotowano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego i zmniejszenie ryzyka zgonu o 48%: HR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W grupie APA+ADT odnotowano 25,5% zdarzeń progresji radiologicznej lub zgonów, natomiast w grupie kontrolnej PBO+ADT – 43,8%. Leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem o 52% ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu do kontroli: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,1 miesiące (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.



➤ Dodatkowe punkty końcowe

Leczenie apalutamidem w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z ADT) prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia **czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC)**: HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), $p < 0,0001$. Mediany TTIC nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, a 24-miesięczne TTIC wyniosło 91% vs 78%, odpowiednio dla APA+ADT vs PBO+ADT.

Mediany **czasu do pogorszenia bólu** w obu grupach nie zostały osiągnięte. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami APA+ADT vs PBO+ADT w ryzyku pogorszenia bólu: HR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05), $p = 0,12$.

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla danego punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane.

Mediany czasu do przewlekłego stosowania opioidów w obu grupach nie zostały osiągnięte. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego oszacowane dla grupy APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT wyniosło: HR = 0,77 (95% CI: 0,54; 1,11); przedziały ufności wskazują na brak istotności statystycznej.

Mediany czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE) w obu grupach nie zostały osiągnięte. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego oszacowane dla grupy APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT wyniosło: HR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,15); przedziały ufności wskazują na brak istotności statystycznej.

Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację (radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych – w zależności co wystąpiło pierwsze) nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 11,4 miesiąca. Ryzyko wystąpienia oporności na kastrację było znacznie mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli: HR = 0,34, $p < 0,0001$.

➤ Eksploracyjne punkty końcowe

Autorzy zaznaczyli, że dodatkowa ocena stanowi analizę eksploracyjną i nie zakładano osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej dla żadnego z poniższych punktów.

- **Czas do progresji PSA (TTPP)**, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta vs 12,91 miesięcy, 24-mies. TTPP: 75% vs 36%, HR= 0,26 (95% CI: 0,21; 0,32), przedział ufności wskazuje na obecność istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść apalutamidu.
- **Zmniejszenie stężenia PSA < 0,2 ng/ml** (spadek stężenia PSA poniżej progu wykrywalności, wzrost stężenia PSA jest czynnikiem świadczącym o ponownym rozwoju choroby) APA+ADT vs PBO+ADT – 68,4% vs 28,7%, RB = 2,39 (95% CI: 2,06; 2,76), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 3) – istotne statystycznie różnice na korzyść apalutamidu.
- **Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)**, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta w żadnej z grup, 24-mies. PFS2: 81% vs 72%, HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), przedział ufności wskazuje na obecność istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść apalutamidu. Podobne wyniki odnotowano w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące – HR = 0,66, $p < 0,0001$.
W doniesieniu konferencyjnym *Ozguroglu 2020* przedstawiono wyniki w podgrupach:
 - chorzy z wysokim ryzykiem choroby (*high risk*): HR = 0,617 (95% CI: 0,441; 0,863), $p = 0,005$;
 - chorzy z niskim ryzykiem choroby (*low risk*): HR = 0,693 (95% CI: 0,426; 1,124), $p = 0,1351$.

- **Czas do objawowej miejscowej progresji choroby**, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta w żadnej z grup: HR = 1,20 (95% CI: 0,71; 2,02), przedział ufności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

➤ **Ocena jakości życia**

Ocenę jakości życia zależną od zdrowia (HRQoL, z ang. *for Health-Related Quality of Life*) wykonano na podstawie punktów końcowych ocenianych samodzielnie przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*) – jej wyniki przedstawiono w publikacji *Agarwal 2019*. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wyniosła od 19,4 do 22,1 miesięcy. Ocena bólu i zmęczenia wykonywana odpowiednio za pomocą kwestionariuszy BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) oraz BFI (*Brief Fatigue Inventory*). Ocena jakości życia na podstawie wyników kwestionariuszy FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*).

Zmiana wyników oceny w trakcie badania, APA+ADT vs PBO+ADT:

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się statystycznie znamiennej pomiędzy grupami.

- Progresja największej intensywności bólu: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,54; 0,40), p = 0,7685,
- Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,42; 0,28), p = 0,6928,
- Progresja intensywności zmęczenia: MD = 0,05 pkt. (95% CI: -0,39; 0,49), p = 0,8225,
- Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,02 (95% CI: -0,37; 0,33), p = 0,9101,
- Kwestionariusz FACT-P, wynik całkowity: MD = 1,77 pkt. (95% CI: -1,80; 5,34), p = 0,3313.

Również dla poszczególnych składowych kwestionariusza (ogólna ocena funkcjonalna terapii raka [FACT-G], dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny/rodzinny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego [PCS], wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

- Narzędzie EQ-5D-5L HUI: MD = 0,83 pkt. (95% CI: -0,38; 2,04), p = 0,1778; EQ-5D-5L VAS: MD = 0,14 pkt. (95% CI: -0,55; 0,83), p = 0,6897.

Wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”, APA+ADT vs PBO+ADT:

- Czas do pogorszenia bólu (ang. *time to pain progression*), Analiza główna (kwestionariusz BPI-SF), APA+ADT vs PBO+ADT: mediana nie osiągnięta w obu grupach, HR = 0,828 (0,653; 1,049), p = 0,12 – brak istotnych różnic między grupami.
Analiza wrażliwości – zgodna z wynikami analizy głównej.
- Czas do progresji największej intensywności bólu (ang. *time to pain intensity progression*), Analiza eksploracyjna (kwestionariusz BPI-SF), APA+ADT vs PBO+ADT: mediana 19,09 mies. (95% CI: 11,04; NO) vs 11,99 mies. (95% CI: 8,28; 18,46), HR = 0,890 (0,747; 1,062), p = 0,20 – brak istotnych różnic między grupami.
Analiza wrażliwości – zgodna z wynikami analizy głównej.
- Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. *time to pain interference progression*), kwestionariusz BPI-SF, pyt. 9, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana czasu nie osiągnięta w obu grupach, HR = 0,895 (95% CI: 0,728; 1,100), p = 0,29.
- Czas do progresji średniego nasilenia bólu (ang. *time to average pain progression*), kwestionariusz BPI-SF, pyt. 3-6, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana 22,11 mies. (95% CI: 13,83; NO) vs 14,72 mies. (95% CI: 10,25; 22,05), HR = 0,878 (95% CI: 0,735; 1,049), p = 0,15.
- Czas do progresji intensywności zmęczenia (ang. *time to fatigue intensity progression*), kwestionariusz BFI, pyt. 3, APA+ADT vs PBO+ADT – mediana nie osiągnięta vs 11,04 (95% CI: 8,28; 14,75), HR = 1,09 (95% CI: 0,88; 1,35), p = 0,44.
- Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. *fatigue interference progression*), APA+ADT vs PBO+ADT – mediana czasu nie osiągnięta w obu grupach, HR = 1,01 (95% CI: 0,81; 1,26), p = 0,93.
- Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL) (ang. *overall health-related quality of life degradation*) oceniano na podstawie formularzy FACT-P i EQ-5D-5L. W obu grupach wyniki we wszystkich ocenianych punktach były do siebie zbliżone, a podane przez autorów wartości HR i przedziały 95% CI wskazują, że różnice nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

W obu analizowanych grupach AEs ogółem odnotowano u ponad 96% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic między APA+ADT vs PBO+ADT w częstości występowania AEs ogółem (96,8% vs 96,6%), AEs 3 lub 4 stopnia (42,2% vs 40,8%), jak i ciężkich AEs (19,8% vs 20,3%). U podobnego odsetka chorych w obu grupach stwierdzono także AEs prowadzące do zakończenia leczenia (8,0% vs 5,3%), jak i AEs prowadzące do zgonu (1,9% vs 3,0%).

Do **najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości** należały (odpowiednio w grupie APA+ADT vs PBO+ADT): uderzenia gorąca (22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%), nadciśnienie tętnicze (17,7% vs 15,6%), ból pleców (17,4% vs 19,4%). Z wyjątkiem uderzeń gorąca (por. niżej) częstość występowania tych AEs nie różniła się znamienne między grupami.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- uderzeń gorąca: 22,75 vs 16,3%, RR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,79), NNH = 16 (95% CI: 9; 62), p = 0,0095;
- świądu: 10,7% vs 4,6%, RR = 2,35 (95% CI: 1,48; 3,73), NNH = 17 (95% CI: 11; 34), p = 0,0003;
- wysypki uogólnionej: 6,5% vs 0,9%, RR = 6,84 (95% CI: 2,70; 17,35), NNH = 19 (95% CI: 13; 31), p < 0,0001;
- choroby niedokrwiennej serca: 4,4% vs 1,5%, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), NNH = 35 (95% CI: 21; 121), p = 0,0089.

Natomiast w grupie APA+ADT znamienne rzadziej w porównaniu do grupy PBO+ADT odnotowano:

- przyrost masy ciała: 10,3% vs 16,9%, RR = 0,61 (95% CI: 0,45; 0,84), NNT = 16 (95% CI: 10; 41), p = 0,0022;
- niedokrwistość: 9,2% vs 13,5%, RR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96), NNT = 24 (95% CI: 13; 204), p = 0,0287;
- ból kości: 6,5% vs 10,1%, RR = 0,65 (95% CI: 0,43; 0,98), NNT = 29 (95% CI: 15; 408), p = 0,0377.

Z kolei wśród zdarzeń o **nasileniu ≥ 3 stopnia** podczas terapii apalutamidem istotnie częściej obserwowano wysypkę uogólnioną, RR = 7,04 (95% CI: 1,61; 30,82), NNH = 44 (95% CI: 27; 123) p = 0,0096, natomiast znamienne rzadziej zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej we krwi RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,68), NNT = 48 (95% CI: 29; 152), p = 0,0137. W przypadku pozostałych AEs ≥ 3 stopnia ciężkości nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami.

Wśród **AEs specjalnego zainteresowania** istotne statystycznie różnice częstości odnotowano tylko dla wysypki i niedoczynności tarczycy ogółem, APA+ADT vs PBO+ADT:

- wysypka: 27,1% vs 8,5%, RR = 3,17 (95% CI: 2,32; 4,34), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$
- niedoczynność tarczycy: 6,5% vs 1,1%, RR = 5,70 (95% CI: 2,41; 13,46), NNH = 19 (95% CI: 14; 33), $p < 0,0001$.

Dla AEs specjalnego zainteresowania o nasileniu ≥ 3 stopnia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami.

Ogółem **zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do zakończenia terapii** odnotowano u kilku procent chorych: 8,0% vs 5,3%, odpowiednio w grupach APA+ADT vs PBO+ADT. Spośród takich zdarzeń, istotne statystycznie różnice między grupami raportowano tylko dla wysypki: 2,3% vs 0,2%, RR = 12,07 (95% CI: 1,57; 92,48), NNH = 48 (95% CI: 30; 131), $p = 0,0165$. TEAEs ≥ 3 stopnia prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły odpowiednio u 5,0% i 4,2% chorych w tych grupach. Nie odnotowano znamienych różnic między grupami w częstości poszczególnych zdarzeń.

Podczas terapii apalutamidem ryzyko **redukcji dawki leku z powodu TEAEs** było istotnie, ponad 3-krotnie większe niż w grupie kontrolnej: 7,1% vs 2,1%, RR = 3,38 (95% CI: 1,74; 6,56), NNH = 21 (95% CI: 14; 41), $p = 0,0003$. Jedynym TEAEs, dla którego różnice między grupami były znamienne była wysypka, 5,3% vs 0,8%, RR = 7,04 (95% CI: 2,49; 19,93), NNH = 22 (95% CI: 16; 40), $p = 0,0002$. Podobnie było w przypadku **TEAEs ≥ 3 stopnia prowadzących do redukcji dawki**: 3,6% vs 0,2% (APA+ADT vs PBO+ADT), RR = 19,11 (95% CI: 2,57; 142,22), NNH = 30 (95% CI: 20; 56), $p = 0,0040$; istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano tylko dla wysypki: 2,1% vs 0,2%, RR = 11,06 (95% CI: 1,43; 85,38), NNH = 53 (95% CI: 32; 160), $p = 0,0211$.

Również w przypadku **TEAEs prowadzących do czasowego przerwania terapii**, istotne statystycznie różnice między grupami (APA+ADT vs PBO+ADT) odnotowano dla TEAEs ogółem: 19,8% vs 12,0%, RR = 1,66 (95% CI: 1,24; 2,22), NNH = 13 (95% CI: 9; 29), $p = 0,0006$; a spośród nich znamienne różnice wykazano tylko dla wysypki: 8,85 (95% CI: 3,54; 22,14), NNH = 14 (95% CI: 11; 21), $p < 0,0001$.

W badaniu *TITAN* ogółem częstość **zgonów** nie różniła się znamienne między grupami, 3,4% vs 4,4% odpowiednio w grupach APA+ADT i PBO+ADT. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zgonów odpowiednio u 10 (1,9%) i 16 (3,0%) chorych. AEs najczęściej prowadzącym do zgonu była niewydolność oddechowa (0,2% vs 0,4% – łącznie 3 pacjentów). Częstość zgonów z poszczególnych przyczyn była podobna między badanymi grupami.

W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

10 Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn oraz piątym najczęstszym nowotworem prowadzącym do zgonu. Ogółem stanowi około 20% wszystkich nowotworów (Krzemieniecki 2019, Rawla 2019). Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą prezentować różną wrażliwość na androgeny, która stanowi najważniejszy mechanizm związany z wdrożeniem standardowego leczenia. Pacjenci z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (HSPC, z ang. *Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, CSPC, z ang. *Castration-Sensitive Prostate Cancer*, chorzy wrażliwi na kastrację), to chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się w ich przypadku, tzn. nie stwierdzano u nich progresji choroby (Fizazi 2019, Smith 2018). Rokowanie co do tych pacjentów pogarsza istotnie pojawienie się przerzutów odległych, a celem leczenia w przypadku rozsiaanych nowotworów jest nie wyleczenie, a przedłużenie przeżycia i utrzymanie jakości życia (Terris 2019).

Podstawowym sposobem leczenia przerzutowego stadium raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię jest terapia supresji androgenowej (ADT) – większość pacjentów odpowiada na tą terapię, ale przeważnie też rozwija się u nich postać oporna na kastrację (CRPC). Leczenie to, w którym najczęściej stosuje się agonistów LHRH, prowadzi do szybkiej redukcji poziomu PSA, jednakże efekt ten nie jest długotrwały i zgodnie z szacunkami mediana jego trwania wynosi do 18 miesięcy (Nakazawa 2017). Co więcej, u części pacjentów leczonych ADT obserwuje się także większe obciążenie objawowe związane z progresją choroby (Johanes 2013). Na przestrzeni ostatnich lat odnotowano, że korzystnie na przeżycie całkowite chorych z mCSPC wpływa intensyfikacja leczenia na etapie mCSPC poprzez dodanie nowatorskich leków stosowanych dotychczas na etapie mCRPC (VanderWeele 2019, Weiner 2019). Jedną z nich jest octan abirateronu skojarzony z ADT, zwłaszcza u pacjentów nowozdiagnozowanych wysokiego ryzyka i z chorobą wysokiego ryzyka, „high-risk” (nieobjęty w polskich warunkach refundacją w tym wskazaniu). W leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w skojarzeniu z ADT zastosowano też enzalutamid (NCCN 1.2020). W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego, jednak wprowadzenie tej terapii wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa jak np. zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca i złamania kości (Armstrong 2019). Lek ten nie jest objęty finansowaniem w polskich warunkach w populacji mHSPC.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

[Redacted text block]

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badania kliniczne *TITAN*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu (APA) w porównaniu z placebo (PBO), obu podawanym z terapią supresji androgenowej (ADT), w populacji chorych z mCSPC. W próbie tej, która była badaniem wysokiej jakości, uwzględniającym ponad 1000 pacjentów, wykazano, że dołączenie apalutamidu do ADT wiązało się ze znamienym, 52% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej. Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT i wyniósł odpowiednio 68,2% vs 47,5%. Znamienne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po dodaniu APA do ADT odnotowano także w podgrupie pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami. Skojarzenie APA+ADT wiązało się też z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR = 0,67 [95% CI: 0,51; 0,89], analiza *interim*), pomimo tego, że, jak zauważyli autorzy badania, wyższy odsetek chorych z grupy PBO+ADT względem pacjentów leczonych APA+ADT otrzymał kolejne terapie wydłużające przeżycie w ramach leczenia raka prostaty (odpowiednio 60,9% vs 37,6%). Również odsetek 24-miesięcznego przeżycia był większy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%. Dane te potwierdziła końcowa analiza OS, w której HR wyniósł 0,65 i był istotny statystycznie. Ocena progresji radiologicznej i OS w poszczególnych podgrupach wyróżnionych względem charakterystyk wyjściowych pacjentów była spójna z analizami w populacji ogólnej, wskazywała na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu. [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie apalutamidu prowadziło też do opóźnienia progresji PSA i przypadku progresji lub zgonu podczas kolejnej terapii w leczeniu raka gruczołu krokowego, a także konieczności wdrożenia chemioterapii i wystąpienia oporności na kastrację, definiowanej jako czas od randomizacji do wystąpienia: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych, w zależności co wystąpi pierwsze. Bardzo szczegółowa ocena PROs przedstawiona w osobnej publikacji wskazała, że większość pacjentów nie odczuwała silnego bólu, a jego intensywność nie zwiększała się istotnie. Ponadto nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami pod względem analizy punktów typu „czas do zdarzenia” związanych z oceną bólu i zmęczenia oraz ich wpływem na życie pacjenta, co wskazuje, że leczenie apalutamidem pozwala na utrzymanie jakości życia na praktycznie niezmiennym poziomie w trakcie całego okresu terapii.

Akceptowalny był profil bezpieczeństwa ocenianej technologii. Nie zaobserwowano istotnych różnic między APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT pod względem AEs ogółem, zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, a także ciężkich AEs i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu lub zakończenia leczenia. Podczas terapii apalutamidem istotnie częściej odnotowano uderzenia gorąca, świąd, wysypkę uogólnioną i chorobę niedokrwinną serca, z kolei znamienne rzadziej wystąpiły przyrost masy ciała, niedokrwistość i ból kości. Biorąc pod uwagę AEs ≥ 3 stopnia istotnie częściej zaobserwowano wysypkę uogólnioną, a rzadziej podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej we krwi. W przypadku oceny zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania bez względu na stopień nasilenia w grupie APA+ADT ryzyko wystąpienia wysypki było istotnie, ponad 3 razy większe (natomiast dla oceny AEs ≥ 3 stopnia znamienne, ponad 11 większe), a niedoczynności tarczycy prawie 6 razy większe (autorzy badania podkreślili jednak, że była ona przeważnie łagodna i umiarkowana). Wysypka była również znamienne częstszym zdarzeniem niepożądany prowadzącym do zakończenia leczenia APA+ADT w odniesieniu do grupy kontrolnej. Podczas terapii apalutamidem znamienne częściej obserwowano także redukcję dawki oraz czasowe przerwanie leczenia spowodowane TEAEs ogółem, jak i wysypką i to zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia. Jak jednak zwrócili uwagę autorzy próby, wysypka zazwyczaj ustępowała po zastosowaniu leczenia przeciwhistaminowego lub miejscowych kortykosteroidów bądź na skutek czasowego przerwania terapii apalutamidem lub zmniejszenia jej dawki. Na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego *Chi 2021* w ramach analiz końcowych wykazano, że po okresie obserwacji o medianie 44 miesiący, zgodnie z oceną całkowitego wyniku

kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej, a wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

Piętnaście opracowań wtórnych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdziło skuteczność zastosowanej w niniejszej analizie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Autorzy włączonych przeglądów na podstawie próby *TITAN* wnioskowali, że apalutamid u pacjentów z mCSPC charakteryzuje się istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS), a także znamienym wydłużeniem czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC). Wskazano również na dobry profil bezpieczeństwa apalutamidu, z najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci uderzeń gorąca, zmęczenia, nadciśnienia tętniczego, bólu pleców i bólu stawów. Wnioski te były zgodne ze spostrzeżeniami autorów niniejszego raportu.

Refundacja apalutamidu w ramach programu lekowego odpowiada na potrzeby pacjentów, umożliwiając im dostęp do efektywnego leczenia znacząco wydłużającego przeżycie przy utrzymaniu jakości życia i akceptowanym profilu bezpieczeństwa.

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno badanie (*TITAN*), pozwalające porównać bezpośrednio efektywność terapii apalutamidem w skojarzeniu z terapią antyandrogenową w odniesieniu do terapii antyandrogenowej z placebo – było to jednak duże badanie kliniczne (N = 1052), z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o bardzo dobrej jakości, co wskazuje na wysoką wiarygodność uzyskanych wyników;

[Redacted text block]

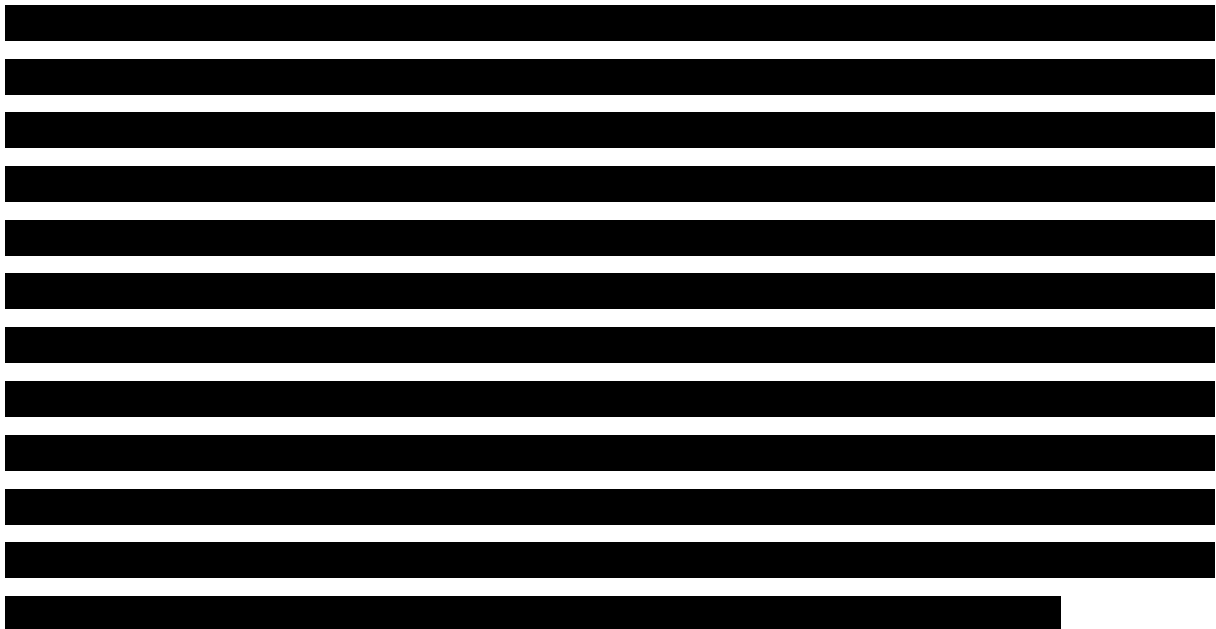
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Nie odnaleziono badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie apalutamidu w takich warunkach.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Celem próby klinicznej *TITAN* było włączenie szerokiej grupy pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormonoterapię, co skutkuje ograniczeniem w postaci stosunkowo małych liczebnościowo podgrup – dla przykładu tylko 10,7% populacji badania otrzymywało wcześniej terapię docetakselem; nie mniej jednak w badaniu obserwowano w większości spójność wyników w populacji ogólnej z analizami w wyodrębnionych podgrupach;
- Odsetek pacjentów biorących udział w ocenie jakości życia w próbie *TITAN* zmniejszał się wraz z czasem w obu grupach, co mogło przyczynić się do powstania błędu systematycznego, wynikającego z przedwczesnej utraty pacjentów;
- Pomimo wyników świadczących o braku istotnego wpływu apalutamidu na ocenę jakości życia pacjentów, odnotowano zdarzenia niepożądane związane z apalutamidem (takie jak wysypka), które mogły wpłynąć na odczucia pacjentów i ocenianą przez nich jakość życia. W badaniu *TITAN* nie poddano szczegółowej ocenie wysypki jako zdarzenia niepożądanego, jednakże wysokie wskaźniki stosowania się do leczenia (*compliance*) oraz korzystne wyniki domeny 5 kwestionariusza FACT-P niwelują powstałe ograniczenie.

12 Wnioski końcowe

Apalutamid, selektywny doustny inhibitor receptora androgenowego, dodany do terapii supresji androgenów u pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w porównaniu do samej ADT prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Wnioski te płyną z dużego, wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym odnotowano także w grupie apalutamidu znamienne opóźnienie progresji PSA, konieczności wdrożenia chemioterapii cytotoksycznej, wystąpienia oporności na kastrację (udokumentowana radiologiczna progresja choroby, progresja PSA lub zdarzenia kostne, w zależności co wystąpiło pierwsze) oraz drugiej progresji choroby (w trakcie kolejnej linii leczenia). Nie stwierdzono w trakcie trwania leczenia pogorszenia jakości życia, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny.



13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie ROB2

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określone jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 62. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych ranomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 64. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 65. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

13.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 70. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>		uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			ramy czasowe okresu obserwacji
			RCTs
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			nie-RCT
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisane leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.1.4 Skala Gleasona

Skala Gleasona opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10. Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (Gleason 1966, Bailar 1996, Eble 2004). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. $2+5 = 7$), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (Eble 2004). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednolicony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP) w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (Humphrey 2016).

Tabela 71. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016, EAU/ESUR/EANM 2021).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
3 + 4 (7)	2
4 + 3 (7)	3
4 + 4 (8), 3 + 5 (8), 5 + 3 (8)	4
9-10	5

13.1.5 Skala BPI

Skala BPI (ang. *Brief Pain Inventory*) służy do oceny nasilenia bólu pacjenta na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF, ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*), który składa się z 9 pytań. Formularz BPI-SF służy do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych pacjentów. Pierwsza część kwestionariusza, składająca się z 8 pytań, dotyczy lokalizacji i oceny nasilenia bólu u chorego. W pytaniach 1 i 2 chory określa istnienie i lokalizację odczuwanego bólu poprzez odpowiedź tak lub nie (pyt. 1) i zaznaczenie miejsca bólu na diagramie obrazującym sylwetkę człowieka (pyt. 2). W pytaniach od 3 do 6 chory ma za zadanie określić według skali od 0 do 10 natężenie odczuwanego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego nasilenia bólu, średniego nasilenia bólu oraz nasilenia bólu w momencie wypełniania kwestionariusza, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – najsilniejszy ból, jaki pacjent sobie wyobrazi. Pytanie 7 i 8 dotyczy leczenia bólu oraz ulgi związanej z leczeniem w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach (0%-100%), przy czym lewy koniec skali (0%) przedstawia brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%) –

ulęgę całkowitą. Druga część składa się z 7 podpunktów (A-G), zawartych w 9 pytaniu kwestionariusza. W części tej pacjent dokonuje oceny wpływu bólu na poszczególne obszary życia: ogólną aktywność pacjenta (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), normalnej pracy (zarówno pracowania poza domem, jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi osobami (E), sen (F) oraz zadowolenie z życia (G) w ciągu ostatnich 24 godzin. Chory dokonuje oceny wpływu bólu na dołączonych do pytań skalach numerycznych od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak wpływu, zaś 10 – całkowity wpływ (*BPI-SF 2020*). Im więcej punktów w ocenie całkowitej na podstawie formularza, tym gorszy wynik jakości życia chorego. Autorzy badania definiowali pogorszenie bólu jako średni wzrost o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej oraz największą intensywność bólu przy dwóch kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu powyżej 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie zmniejszono dawki leczenia opioidami lub leczenia przewlekłego opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Za minimalną istotną zmianę uznawano zmianę o 2 punkty. W głównej ocenie jako punkt końcowy oceniano najgorszy odczuwany ból (*worst pain*) w ciągu ostatnich 24 godzin, na podstawie średniej z maksymalnie 7 pomiarów najbliższych pierwszej dawce przy użyciu wcześniejszego 14-dniowego okna czasowego z minimum 1 dnia.

13.1.6 Skala BFI

Przeładowy Kwestionariusz Zmęczenia (BFI, ang. *Brief Fatigue Inventory*) składa się z 4 pytań, na podstawie których dokonuje się oceny objawów zmęczenia u pacjenta. Pytania od 1 do 3 służą do określenia nasilenia zmęczenia chorego w określonym czasie, przy użyciu skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak zmęczenia, zaś 10 – najgorsze zmęczenie, jakie można sobie wyobrazić. Pytanie 4 składa się z podpunktów zawierających skale od 0 do 10, według których pacjent może ocenić wpływ zmęczenia na poszczególne obszary jego życia, dotyczące ogólnej aktywności, nastroju, poruszania się, pracy poza domem, jak i codziennych obowiązków, związków z innymi osobami oraz zadowolenia z życia, gdzie 0 oznacza brak wpływu, a 10 – całkowity wpływ (*BFI 2020*). Jako punkt końcowy oceniano najsilniejsze wyobrażalne zmęczenie (*worst fatigue*), jakiego pacjent doświadczył w ciągu 24 godzin od przeprowadzania oceny. Do analizy wykorzystano średnią z wyników ocen z 7 dni, z minimum 1 wartością wymaganą do oceny dowolnego punktu czasowego.

13.1.7 Skala FACT-P

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*), to 39-elementowy kwestionariusz:

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

dotyczący funkcjonalnej oceny terapii nowotworów, specyficznej dla raka gruczołu krokowego. Składa się z 5 domen, oceniających jakość życia w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu. Każdy element może zostać oceniony w skali od 0 do 4 punktów. Narzędzie to należy do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, odpowiadające objawom towarzyszącym różnym chorobom. Pierwsze 4 domeny stanowią ocenę według wersji ogólnej kwestionariusza (FACT-G, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–General*), natomiast piąta domena jest typowa dla chorób nowotworowych (Stone 2008). W pytaniach dotyczących dolegliwości związanych z rakiem gruczołu krokowego wyróżniono skalę związaną z symptomami choroby (PCS, ang. *prostate cancer symptoms*) oraz towarzyszącym jej bólem (PRS, ang. *pain-related score*). Wynik oceny za pomocą narzędzia FACT-P zawierał się w przedziale od 0 do 156 punktów. Wyższa ocena wyniku w formie punktacji wskazuje na lepszą jakość życia.

13.1.8 Skala EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) oceniający za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) oraz kwestionariusza HUI (*Health Utility Index*) 5 domen, dotyczących mobilności pacjenta, samoobsługi, zwykłe czynności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i przygnębienia. W każdej z domen zawarte są podpunkty opisujące stan zdrowia w dniu oceny: brak problemów związanych z ocenianą domeną, niewielkie problemy związane z ocenianą domeną, umiarkowane problemy związane z ocenianą domeną, poważne problemy związane z ocenianą domeną oraz w odniesieniu do najgorszej oceny, skrajne problemy z podstawowymi czynnościami/skrajny ból i dyskomfort/skrajny lęk oraz przygnębienie. Dodatkowo, w kwestionariuszu znajduje się skala od 0 do 100, na której pacjent może oznaczyć manualnie (krzyżykiem) stan swojego zdrowia w dniu oceny, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy wynik oceny stanu zdrowia, a 100 – najlepszy możliwy wynik (EQ-5D-5L 2020).

13.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 72. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).

Batra 2020	Boukova 2020	Buonerba 2020	Chen 2020	Ferro 2021	Hall 2020	Hoy 2020	Marandino 2020	Marchioni 2020	May 2019	Myint 2020	Pyrgidis 2020	Sathian- then 2020	Wang 2020	Wang 2021
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]														
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zadeklarowano rejestrację protokołu, ale nie został on odnaleziony w bazie PROSPERO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zadeklarowano rejestrację protokołu, ale nie został on odnaleziony w bazie PROSPERO	SPEŁNIONO zarejestrowano protokół i jest dostępny w bazie PROSPERO	SPEŁNIONO zarejestrowano protokół i jest dostępny w bazie PROSPERO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]														
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]														
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przejrzano 2 bazy, oraz doniesienia konferencyjne,	przeszukano 1 bazę oraz rejestr badań w toku, nie podano słów	Przejrzano 3 bazy, oraz doniesienia konferencyjne,	Przejrzano 2 bazy, rejestr badań w toku, podano strategię	Przejrzano 3 bazy, doniesienia konferencyjne, podano	przeszukano tylko 1 bazę, podano zakres czasowy	Przejrzano 3 bazy, rejestr badań klinicznych, podano	przeszukano tylko 1 bazę, podano zakres czasowy	Przejrzano 3 bazy, rejestr badań w toku, podano	przeszukano tylko 1 bazę, podano zakres czasowy	Przejrzano 3 bazy, rejestr badań w toku, podano	Przejrzano 3 bazy, rejestry badań w toku, podano słowa	Przeszukano 6 baz, a także szarą literaturę i abstrakty	Przejrzano 3 bazy, rejestry badań w toku, szarą literaturę,	Przejrzano 3 bazy, doniesienia konferencyjne, rejestry badań

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

<i>Batra 2020</i>	<i>Boukovała 2020</i>	<i>Buonerba 2020</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Ferro 2021</i>	<i>Hall 2020</i>	<i>Hoy 2020</i>	<i>Marandino 2020</i>	<i>Marchioni 2020</i>	<i>May 2019</i>	<i>Myint 2020</i>	<i>Pyrgidis 2020</i>	<i>Sathianthen 2020</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Wang 2021</i>
podano słowa kluczowe i zakres czasowy	kluczowych ani zakresu czasowego	podano słowa kluczowe i zakres czasowy	wyszukiwania i zakres czasowy	strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy		strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy		strategię wyszukiwania	wyszukiwania	zakres czasowy	kluczowe oraz zakres czasowy	konferencyjne z dziedziny onkologii i urologii; podano strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy	podano strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy	w toku oraz strony EMA i FDA, podano strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy, nie zastosowano restrykcji językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]														
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]														
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji														

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Batra 2020	Boukovała 2020	Buonerba 2020	Chen 2020	Ferro 2021	Hall 2020	Hoy 2020	Marandino 2020	Marchioni 2020	May 2019	Myint 2020	Pyrgidis 2020	Sathianthen 2020	Wang 2020	Wang 2021
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]														
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]														
nie dotyczy	nie dotyczy	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	SPEŁNIONO	nie dotyczy	SPEŁNIONO	nie dotyczy	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]														
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]														
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]														
nie dotyczy	nie dotyczy	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE SPEŁNIONO	nie dotyczy	NIE SPEŁNIONO	nie dotyczy	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]														
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

13.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje pełnotekstowe

Agarwal 2019 Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20(11):1518-1530

Chi 2019 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPDS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, DePrince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, Mccarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New Engl J Med* 2019; 381(1):13-24

Doniesienia konferencyjne

Agarwal 2020 Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJ, Given RW, Soto AR, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Londhe A, Lopez-Gitlitz A, McCarthy SA, Mundle S, Chi KN. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by Örst subsequent therapy (hormonal vs. taxane).
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.82 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 82-82.

Ozguroglu 2020 Ozguroglu M, Chowdhury S, Bjartell A, Uemura H, Chung BH, Agarwal N, Merseburger AS, Soto AJ, Lopez-Gitlitz A, Bhaumik A, Larsen JS, McCarthy SA, Kim N, Chi KN. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with low- and high-risk disease.
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.87 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 87-87.

Chi 2021 Chi K N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B H, De Santana Gomes A J P, Given R, Soto Á J, Merseburger A S, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Triantos S, Mundle S, McCarthy S A, Larsen J S, Sun W, Bevans K, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(6 SUPPL).

13.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, Imanaka K, Kambara T, Lopez-Gitlitz A, Smith A, Uemura H. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: An integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. *BMC Urol* 2020; 20(1)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – zintegrowana analiza ryzyka wystąpienia wysypki skórnej w populacji Japończyków z kilku badań klinicznych nad apalutamidem, w tym badania *TITAN*. Zaprezentowano w niej bardziej szczegółowe niż w publikacji podstawowej dane odnośnie tego punktu końcowego, jednak wyniki przedstawiono ogółem dla wszystkich pacjentów – brak wyników w podziale na stosowane interwencje.

13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Batra 2020** Batra A, Marchioni M, Hashmi A Z, Lonergan P E, Morgans A K, Nead K T, Nguyen P L, Winqvist E, Chin J L. Cognition and Depression effects of androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2020
- Boukovała 2020** Boukovała M, Spetsieris N, Efstathiou E. An evaluation of apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(13):1537-1546
- Buonerba 2020** Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, Scafuri L, Facchini S, Vaia A, Marinelli A, Terracciano D, Montella L, Longo N, Imbimbo C, Mirone V, Di Lorenzo G, De Placido S, Sonpavde G. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 151
- Chen 2020** Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10
- Ferro 2021** Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, Zappavigna S, de Cobelli O, Di Lorenzo G, Facchini B A, Scafuri L, Onofrio L, Porreca A, Busetto G M, Sonpavde G, Caraglia M, Klain M, Terracciano D, De Placido S, Buonerba C. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157:103198
- Hall 2020** Hall ME, Huelster HL, Luckenbaugh AN, Laviana AA, Keegan KA, Klaassen Z, Moses KA, Wallis CJD. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Current perspective on the evolving therapeutic landscape. *OncoTargets Ther* 2020; 13:3571-3581
- Hoy 2020** Hoy SM. Apalutamide: A Review in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Drugs* 2020; 80(15):1579-1585
- Marandino 2020** Marandino L, Vignani F, Buttigliero C, Gamba T, Necchi A, Tucci M, Di Maio M. Evaluation of Cognitive Function in Trials Testing New-Generation Hormonal Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9)
- Marchioni 2020** Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Schips L. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 203(4):751-759
- May 2019** May MB, Glode AE. Apalutamide: A new agent in the management of prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(8):1968-1978
- Myint 2020** Myint ZW, Momo HD, Otto DE, Yan D, Wang P, Kolesar JM. Evaluation of Fall and Fracture Risk Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2025826
- Pyrgidis 2020** Pyrgidis N, Vakalopoulos I, Sountoulides P. Endocrine consequences of treatment with the new androgen receptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer. *Horm* 2020
- Sathianathen 2020** Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, Howard H, Kapoor J, Lawrentschuk N, Siva S, Azad A, Tran B, Bolton D, Murphy DG. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(3):365-372
- Wang 2020** Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation

Wang 2021

Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol* 2020; 10

Wang L, Paller C J, Hong H, De Felice A, Alexander G C, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021; 7(3):412-420

13.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Aragon-Ching JB, Dreicer R. Treatment in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: factors to consider when personalizing therapy. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2020; 20(6):483-490</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Barata P, Swami U, Agarwal N. The addition of apalutamide to ADT in the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer: safety and efficacy. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2020; 20(3):147-150</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa apalutamidu dodanego do terapii ADT u chorych z wrażliwym na leczenie hormonalne przerzutowym rakiem prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or... <i>Cancer</i> 2019; 125(11):1777-1788</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące terapie stosowane w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Baston C, Preda A, Guler-Margaritis SS, Sinescu I, Gingu C. Systemic treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: making sense of the data. <i>Curr Opin Urol</i> 2020; 30(4):576-583</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące terapie stosowane w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Belderbos BPS, De Wit R, Lolkema MPJ, Mathijssen RHJ, Van Soest RJ. Novel treatment options in the management of metastatic castration-naïve prostate cancer; Which treatment modality to choose?. <i>Ann Oncol</i> 2019; 30(10):1591-1600</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące terapie stosowane w leczeniu przerzutowego raka prostaty (bez kastracji, ang. <i>castration naïve</i>), ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, Olmos D. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> 2019; 11(9)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, Moul JW, Higano CS, Shore N, Denis L, Iversen P, Eisenberger MA, Labrie F. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. <i>J Urol</i> 2018; 200(5):956-966</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd z 2018 roku, w którym nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych danych dotyczących apalutamidu stosowanego u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na terapię hormonalną; badanie TITAN zostało zidentyfikowane jedynie jako próba w toku</p>
<p>Dellis A, Zagouri F, Liontos M, Mitropoulos D, Bamias A, Papatsoris AG. Management of advanced prostate cancer: A systematic review of existing guidelines and recommendations. <i>Cancer Treat Rev</i> 2019; 73:54-61</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny rekomendacji oraz wytycznych klinicznych odnośnie leczenia zaawansowanego raka prostaty - nie przedstawiono oceny poszczególnych schematów terapeutycznych</p>
<p>Dror CM, Chi KN. Apalutamide for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer. <i>Future Oncol</i> 2020</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa apalutamidu dodanego do terapii ADT u chorych z wrażliwym na leczenie hormonalne przerzutowym rakiem prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny</p>
<p>Hahn AW, Hale P, Rathi N, Agarwal N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie</p>

- hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2017; 27(6):559-565
- Hamilou Z. The evolving options in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2020; 14(3):270-275
- Isaacsson Velho P, Tofani Sant' Anna P, Pereira da Silva RF, Dal Ponte Ferreira R, Venero FC. The development of apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Drug Discov* 2020:1-10
- Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Review of the Current Treatment Landscape. *Cancer J* 2020; 26(1):64-75
- Klotz L. Apalutamide for Metastatic, Hormone-Responsive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1):84-86
- Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaou I, Borgmann H, Surcel C, Mathieu R, de Visschere P, Valerio M, van den Bergh RCN, Marra G, Thibault C, Ost P, Gandaglia G, Tilki D. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020
- Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* 2020
- Rathkopf DE, Scher HI. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2018; 18(9):823-836
- Roviello G, Petrioli R, Villari D, D'Angelo A. Treating De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer With Visceral Metastases: An Evolving Issue. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19(1):83-86
- Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(2):207-219
- wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa apalutamidu u chorych z wrażliwym na leczenie hormonalne przerzutowym rakiem prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa apalutamidu u chorych z wrażliwym na leczenie hormonalne przerzutowym rakiem prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny ocenił jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty, ale w ramach analizy nie uwzględniono żadnego badania oceniającego apalutamid w skojarzeniu z ADT u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na hormonoterapię - badanie TITAN zostało zidentyfikowane dodatkowo, po zakończeniu wyszukiwania systematycznego i jego wyniki przytoczono w dyskusji (podając, że nie stwierdzono różnic w wyniku FACT-P oraz EQ-5D-5L pomiędzy analizowanymi grupami)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii wrażliwego na leczenie hormonalne przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd z 2018 roku, w którym nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych danych dotyczących apalutamidu stosowanego u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na terapię hormonalną; badanie TITAN zostało zidentyfikowane jedynie jako próba w toku
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym analizowano leczenie przerzutowego raka prostaty diagnozowanego de novo, z przerzutami do trzewi - autorzy nie przedstawili strategii wyszukiwania ani żadnych informacji o procesie wyszukiwania badań klinicznych, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ leczenia stosowanego w raku prostaty na ośrodkowy układ nerwowy oraz funkcje poznawcze - uwzględniono apalutamid, ale z uwagi na zakres wyszukiwania (do 2018 roku), nie odnaleziono

Sonnenburg DW, Morgans AK. Emerging Therapies in Metastatic Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2018; 20(6)

żadnego badania oceniającego ten lek w poszukiwanej populacji pacjentów

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dotyczy ogółem oceny terapii przerzutowego raka prostaty, ale nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania prezentowanych badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny

13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 marca 2021 roku.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	apalutamide[nm] OR apalutamide[all]	254
2	'prostatic neoplasm'[mh] OR 'prostate cancer'[all]	183398
3	#1 AND #2	241

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim	848
2	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/dm OR (prostate AND cancer)) AND [embase]/lim	267123
3	#1 AND #2	811

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	apalutamide	146
2	[mh "prostatic neoplasms"] OR prostatic cancer	6662
3	#1 AND #2	51

13.8 Szczegółowe wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TITAN

Ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu z randomizacją przeprowadzono przy pomocy zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia ROB2.

Informacje dotyczące wstępnych założeń oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wstępne założenia dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TITAN.

Wstępne założenie	Badanie TITAN
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją z równoległą grupą kontrolną
Oceniane interwencje	Patrz: rozdział 5.3
Oceniane punkty końcowe [^]	OS, rPFS, PROs, bezpieczeństwo
Punkty końcowe, dla których oceniany jest efekt przydzielenia pacjenta do interwencji	OS, rPFS, PROs
Punkty końcowe, dla których oceniany jest efekt stosowania u pacjenta interwencji	Bezpieczeństwo
Oceniane odstępstwa od przydzielonej interwencji (dla oceny efektu stosowania u pacjenta interwencji)	Występowanie interwencji nieuwzględnionych w protokole badania – <u>tak</u> Niepowodzenia w stosowaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik – <u>nie</u> Niestosowanie się pacjentów do przydzielonych interwencji- <u>tak</u>
Uzyskane źródła informacji	<ul style="list-style-type: none"> • Artykuły pełnotekstowe- <u>tak</u> • Protokół badania- <u>tak</u> • Plan analizy statystycznej- <u>tak</u> • Niekomercyjny zapis w rejestrze badań klinicznych- <u>tak</u> • Zapis w rejestrze badań klinicznych należący do firmu- <u>nie</u> • Literatura szara- <u>nie</u> • Doniesienia konferencyjne- <u>tak</u> • Dokumenty regulacyjne- <u>nie</u> • Wniosek do komisji bioetycznej- <u>nie</u> • Podsumowanie w bazie grantów- <u>nie</u> • Kontakt osobisty z badaczem- <u>nie</u> • Kontakt osobisty ze sponsorem badania- <u>nie</u>

[^] ze względu na analogiczną ocenę w zakresie wyników dla danego punktu końcowego, poszczególne wyniki w ramach oceny opisano łącznie.

Szczegółowe wyniki oceny wraz z uzasadnieniem dla najistotniejszych punktów końcowych badania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 77. Szczegółowy wynik oceny ryzyka błędu systematycznego badania TITAN.

Oceniany punkt końcowy	Odpowiedź	Uzasadnienie
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		
rPFS	tak	Skorzystano z interaktywnego systemu głosowego, używając losowo permutowanych bloków.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		
rPFS	tak	Interaktywny system głosowy przydzielał unikalny kod terapii, który oznaczał przydzieloną interwencję i zestaw leków dla pacjenta.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?		
rPFS	nie	Brak znaczących różnic w charakterystyce pacjentów badanych grup.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Sumaryczne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
rPFS	niskie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: ND
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji		
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		
rPFS	nie	Pacjenci byli zaślepieni, wygląd badanego leku i tabletek placebo był identyczny.
OS		
Jakość życia		
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		
rPFS	nie	Badacze byli zaślepieni, odślepienie możliwe było tylko w wyjątkowych sytuacjach związanych z bezpieczeństwem i w przypadku przerwania leczenia przez progresję w badaniu radiograficznym, gdy wiedza o przyjmowanym leczeniu była niezbędna do decyzji dotyczącej następnej linii terapii.
OS		
Jakość życia		
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?		
rPFS	ND	ND

Oceniany punkt końcowy	Odpowiedź	Uzasadnienie
OS		
Jakość życia		
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		
rPFS	tak	Zastosowano analizę ITT.
OS	tak	Zastosowano analizę ITT.
Jakość życia	prawdopodobnie tak	Zastosowano analizę mITT wszystkich pacjentów z dostępnym wynikiem oceny początkowej w odpowiednich formularzach.
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		
Bezpieczeństwo	nie	Pacjenci byli zaślepieni, wygląd badanego leku i tabletek placebo był identyczny.
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		
Bezpieczeństwo	nie	Badacze byli zaślepieni, odślepienie możliwe było tylko w wyjątkowych sytuacjach związanych z bezpieczeństwem i w przypadku przerwania leczenia przez progresję w badaniu radiograficznym, gdy wiedza o przyjmowanym leczeniu była niezbędna do decyzji dotyczącej następnej linii terapii.
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?		
Bezpieczeństwo	ND	ND
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?		
Bezpieczeństwo	-	-
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?		
Bezpieczeństwo	prawdopodobnie nie	W punkcie odcięcia danych jedynie 66,2% pacjentów z grupy APA+ADT i 46,1% chorych z grupy placebo dalej otrzymywało przydzieloną interwencję, lecz zdarzenia niepożądane oceniano do 30 dni od ostatniej dawki leczenia. Mediana czasu przyjmowania przydzielonej terapii była podobna między grupami, wynosiła 20,5 miesiąca w grupie APA+ADT i 18,3 miesiąca w grupie PBO+ADT.

Oceniany punkt końcowy	Odpowiedź	Uzasadnienie
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		
Bezpieczeństwo	ND	ND
Sumaryczne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji		
rPFS		
OS	niskie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: ND
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?		
rPFS		
OS	tak	Ogółem w badaniu było 39 (3,7%) pacjentów utraconych z obserwacji lub takich, którzy wycofali zgodę na dalsze zbieranie danych.
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?		
rPFS		
OS	ND	ND
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Sumaryczne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego		
rPFS		
OS	niskie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: ND
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego		

Oceniany punkt końcowy	Odpowiedź	Uzasadnienie
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
rPFS	nie	Użyte metody pomiaru punktów końcowych uznano za odpowiednie.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		
rPFS	nie	Ocena pacjentów, w tym terminy wizyt kontrolnych, były zaplanowane i jednako- we w obu grupach.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		
rPFS	nie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających punkty końcowe.
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?		
rPFS	ND	ND
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?		
rPFS	ND	ND
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Sumaryczne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego		
rPFS	niskie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: ND
OS		
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?		
rPFS	prawdopodobnie nie	Plany analizy statystycznej zostały zaakceptowane 10 stycznia 2019 r., po dacie odcięcia danych ocenianej analizy.
OS		

Oceniany punkt końcowy	Odpowiedź	Uzasadnienie
Jakość życia		
Bezpieczeństwo		
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
rPFS		
OS		
Jakość życia	nie	Metody zgodne z planami analizy statystycznej.
Bezpieczeństwo		
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?		
rPFS		
OS	nie	Występuje rozbieżność między planem analizy statystycznej i raportowanymi wynikami: brak jest analizy podgrup wyróżnionych ze względu na ilość zmian kostnych. Uznano jednak, że brak tego wyniku nie wprowadza wysokiego ryzyka błędu statystycznego, przez co ogólne ryzyko błędu dla rPFS i OS oceniono na pośrednie.
Jakość życia	nie	Analizy zgodne z planami analizy statystycznej.
Bezpieczeństwo		
Sumaryczne ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku		
rPFS		
OS		
Jakość życia	Pośrednie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: nieprzewidywalna
Bezpieczeństwo		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
rPFS		
OS		
Jakość życia	Pośrednie	Przewidywana zmiana wyniku z powodu błędu: nieprzewidywalna
Bezpieczeństwo		

rPFS – przeżycie bez progresji choroby ocenianej w badaniu radiograficznym, OS – przeżycie całkowite, PROs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta, z ang. *patient-reported outcomes*, ND – nie dotyczy.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TITAN.

Metodyka			
Rodzaj badania	wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją fazy III		
Zaślepienie	podwójne (badacze, pacjenci, sponsor)		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	260 ośrodków w 23 państwach (w tym w Polsce)	Sponsor	Janssen Research and Development
Okres obserwacji	mediana: 22,7 miesiąca w momencie odcięcia danych (23 listopada 2018 r.) dla publikacji głównej; dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym <i>Chi 2021</i> przedstawiono informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	W badaniu zaplanowano udział około 1000 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,67 z mocą statystyczną co najmniej 85% przy zaplanowanym $\alpha = 0,05$ wymagane było 368 zdarzeń określonych jako progresja w badaniu radiograficznym przy założonym dwustronnym poziomie istotności 0,005. Obliczono również, że w ostatecznej analizie przeżycia całkowitego wymagane było 410 zgonów do uzyskania mocy statystycznej równej co najmniej 80% do wykrycia HR = 0,75 przy założonym dwustronnym poziomie istotności 0,045.		
Analiza statystyczna	<p>Zaplanowano $\alpha = 0,05$. Do analiz przeżycia całkowitego użyto modelu grupowo-sekwencyjnego z funkcją rozdziału alfa obliczoną jako granice mocy Wanga-Tsiatisa parametru kształtu 0,2. Zaplanowano dwie analizy <i>interim</i> przeżycia całkowitego. Oszacowano, że do pierwszej z nich włączone będzie około 50% zdarzeń wymaganych do analizy przeżycia całkowitego w czasie pierwotnej analizy PFS ocenianego w badaniu radiograficznym. Poziom alfa dla analizy <i>interim</i> przeżycia całkowitego wynosił 0,009 przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,0045.</p> <p>W przypadku wystąpienia znaczących różnic między grupami w analizie pierwotnej zaplanowano analizę drugorzędowych punktów końcowych z ogólnym dwustronnym poziomem istotności 0,05 (dla każdego punktu końcowego) w hierarchicznym porządku: czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji bólu, czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych, czas do zdarzenia związanego z układem kostnym.</p> <p>Do analizy różnic w punktach końcowych określanych przez czas do zdarzenia (z ang. <i>time-to-event</i>) użyto stratyfikowanego testu <i>log-rank</i> ze stratyfikacją ze względu na wcześniej określone parametry. Do oszacowania zmiennych dla tych punktów końcowych oraz do obliczenia HR z 95% CI użyto metody Kaplana-Meiera i modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.</p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a analizę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane w badaniu radiograficznym • OS <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zastosowania terapii cytotoksycznej • Czas do progresji bólu w kwestionariuszu BPI-SF • Czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych • Czas do zdarzenia związanego z układem kostnym <p>Eksplozacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do progresji określanej poziomem PSA we krwi 		

TITAN (publikacje: *Chi 2019, Agarwal 2019, doniesienia konferencyjne: Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318*)

- Przeżycie bez progresji choroby podczas następnej linii terapii
- Czas do miejscowej progresji objawowej

Interwencja i komparatory

Apalutamid 240 mg (**APA+ADT**) lub placebo (**PBO+ADT**) doustnie raz dziennie w połączeniu z ciągłą terapią supresji androgenowej (ADT, obie grupy).

Populacja

Kryteria włączenia

- Potwierdzona przez badacza diagnoza gruczolakoraka gruczołu krokowego (według oryginalnego protokołu włączano jedynie pacjentów z małym obciążeniem przerzutami (*low-volume*). Kryterium to usunięto wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.)
- Obecność przerzutów odległych, udokumentowanych na podstawie ≥ 1 zmiany w badaniu scyntygraficznym kości (w oryginalnym protokole wymagana była obecność ≥ 2 przerzutów do kości; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) z lub bez przerzutów trzewnych lub do węzłów chłonnych; w przypadku pacjentów z pojedynczą zmianą przerzutową w układzie kostnym wymagane było jej potwierdzenie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego
- Pacjenci wrażliwi na hormonoterapię, nieprzyjmujący terapii supresji androgenowej w czasie progresji choroby
- ECOG 0-1 (według oryginalnego protokołu włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.)
- Terapia supresji androgenowej musiała być rozpoczęta co najmniej 14 dni przed randomizacją
- Pacjenci otrzymujący agonistów GnRH w ciągu 28 dni przed randomizacją musieli przyjmować antyandrogen I generacji przez 14 lub więcej dni przed randomizacją; terapia lekiem antyandrogenowym musiała być zakończona przed randomizacją
- Dozwolone było wcześniejsze stosowanie docetakselu (do maksymalnie 6 cykli, w tym ostatnia dawka ≤ 2 miesiące przed randomizacją, bez dowodów progresji podczas leczenia lub przed randomizacją), terapia supresji androgenowej (nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie raka przerzutowego hormonowrażliwego (według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu przerzutowego raka prostaty wynosił 3 miesiące dla pacjentów niestosujących wcześniej docetakselu oraz 6 miesięcy dla pacjentów, którzy wcześniej stosowali docetaksel; kryterium ujednolicono wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) oraz nie dłużej niż 3 lata dla raka wczesnego (według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu wczesnego raka prostaty wynosił 6 miesięcy; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.), terapia raka wczesnego musiała być zakończona co najmniej rok przed randomizacją), jeden kurs radioterapii (zakończony przed randomizacją) lub leczenia chirurgicznego w leczeniu objawowym związanym z chorobą przerzutową oraz inne terapie miejscowe raka wczesnego (np. radioterapia, resekcja gruczołu krokowego) ukończone co najmniej rok przed randomizacją
- Wiek ≥ 18 lat (lub wiek pozwalający wyrazić świadomą zgodę i wziąć udział w badaniu w miejscu badania)
- Zdolność do połykania tabletek leku
- Używanie prezerwatyw podczas aktywności seksualnej oraz niebycie dawcą nasienia podczas udziału w badaniu oraz 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku

Kryteria wykluczenia

- Badanie histopatologiczne wskazujące na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczołu krokowego
- Obecność przerzutów do mózgu
- Obecność przerzutów jedynie do węzłów chłonnych
- Obecność przerzutów jedynie trzewnych

TITAN (publikacje: *Chi 2019, Agarwal 2019, doniesienia konferencyjne: Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318*)

(obecność przerzutów do narządów trzewnych była niedozwolona w oryginalnej wersji protokołu; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.)

- Odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku określona na podstawie badań laboratoryjnych:
 - poziom hemoglobiny we krwi < 9,0 g/dl
 - liczba neutrofilii < $1,5 \times 10^9/l$
 - liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$
 - stężenie bilirubiny całkowitej > $1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) (w przypadku pacjentów ze współistniejącym zespołem Gilberta, gdy stężenie bilirubiny całkowitej było wyższe niż $1,5 \times$ GGN, należało dokonać pomiaru bilirubiny bezpośredniej i pośredniej – pacjenci ze stężeniem bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN mogli być włączani do badania)
 - aktywność ALT lub AST > $2,5 \times$ GGN
 - stężenie kreatyniny w surowicy krwi > $2,0 \times$ GGN
 - stężenie albumin w surowicy krwi < 3,0 g/dl
- Ciężka lub niestabilna dławica piersiowa
- Zawał mięśnia sercowego
- Objawowa zastoinowa niewydolność serca
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna)
- Choroba żołądka lub jelit upośledzająca wchłanianie
- Aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej (np. infekcja wirusem HIV)
- Predyspozycja lub dodatni wywiad w kierunku drgawek (w tym wcześniejsze zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przejściowy atak niedokrwienny lub utrata przytomności w ciągu roku przed randomizacją, obecna malformacja tętniczo-żylna w mózgu lub obecność mas wewnątrzczaszkowych powodujących obrzęk lub efekt masy, np. nerwiak osłonkowy lub oponiak)
- Klinicznie istotne arytmie komorowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Inny nowotwór złośliwy (poza odpowiednio leczonym rakiem podstawnokomórkowym lub kolczystokomórkowym skóry, powierzchownym rakiem pęcherza moczowego lub inny rak in situ pozostający w remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją
- Wcześniejsze leczenie innym antyandrogenem nowej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorem CYP17 (np. octanem abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucelem-T), radiofarmaceutykami oraz metodami leczenia raka gruczołu krokowego innymi niż podane w kryteriach włączenia
- Rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem w celu kontroli przerzutów do kości w ciągu 28 dni przed randomizacją
- Stosowanie innych terapii w trakcie badań, preparatów krwiopochodnych, czynników wzrostu lub inwazyjnych procedur chirurgicznych (poza kastracją chirurgiczną) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub obecne uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym
- Przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek obecnie lub w przeszłości
- Stosowanie leków obniżających próg drgawkowy musiało być zakończone lub zamienione na inne co najmniej 28 dni przed randomizacją
- Stwierdzona alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja apalutamidu lub innego składnika preparatu apalutamidu
- Jakikolwiek inny stan lub sytuacja uniemożliwiająca udział w badaniu w opinii badacza

Charakterystyka populacji [^]	Wiek		ECOG, n (%)	Wynik w skali Gleasona, n (%)		Obciążenie chorobą przerzutową, n (%)	Poprzednie leczenie docetakselem, n (%)
	mediana (zakres)						
APA+ADT (N = 525)	69	0	328 (62,5%)	< 7	41 (7,8%)	Mała – 200 (38,1%)	58 (11,0%)
	(45–94)	1	197 (37,5%)	7	133 (25,3%)	Duża – 325 (61,9%)	

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

TITAN (publikacje: *Chi 2019, Agarwal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318*)

	2	0	> 7	351 (66,9%)		
PBO+ADT (N = 527)	68	0	348 (66,0%)	< 7	39 (7,4%)	
	(43–	1	178 (33,8%)	7	130 (24,7%)	Mała – 192 (36,4%)
	90)					Duża – 335 (63,6%)
		2	1 (0,2%)	> 7	358 (67,9%)	55 (10,4%)

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów charakterystyka kliniczna i demograficzna była zbalansowana między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Nie otrzymali zaplanowanego leczenia	Dyskontynuacja leczenia	Leczenie kontynuowane
APA+ADT	1545	525	1	Ogółem	177
				W tym progresja choroby	99
				W tym zgon	8
PBO+ADT	1545	527	0	Ogółem	284
				W tym progresja choroby	227
				W tym zgon	13
Ogółem	1545	1052	–	–	–

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	APA+ADT N = 525	PBO+ADT N = 527	HR (95% CI)
	mediana (95% CI) [miesiące]	mediana (95% CI) [miesiące]	
PFS oceniane w badaniu radiograficznym	NO	22,1 (18,5; 32,9)	0,48 (0,39; 0,60) p < 0,001
OS	NO	NO	0,67 (0,51; 0,89) p = 0,005
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej	NO	NO	0,39 (0,27; 0,56) p < 0,001
Czas do progresji bólu	NO	NO	0,83 (0,65; 1,05) p = 0,12
Czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych	NO	NO	0,77 (0,54; 1,11)
Czas do zdarzeń związanych z układem kostnym	NO	NO	0,80 (0,56; 1,15)
Czas do lokalnej progresji objawowej	NO	NO	1,20 (0,71; 2,02)
Czas do progresji określonej poziomem PSA we krwi	NO	12,9 (bd.)	0,26 (0,21; 0,32)

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

TITAN (publikacje: *Chi 2019, Agarwal 2019*, doniesienia konferencyjne: *Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318*)

Przeżycie bez progresji choroby podczas następczej linii terapii	NO	NO	0,66 (0,50; 0,87)
	% (95% CI)	% (95% CI)	–
24-miesięczne przeżycie bez progresji choroby	68,2% (62,9%; 72,9%)	47,5% (42,1%; 52,8%)	–
24-miesięczne przeżycie całkowite	82,4% (78,4%; 85,8%)	73,5% (68,7%; 77,8%)	–

NO – nie osiągnięto

Ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL), Punkty oceniane przez pacjentów (PROs)

Punkt końcowy (zmiana wyników oceny w trakcie badania)	APA+ADT		PBO+ADT		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Progresja największej intensywności bólu	84	0,35 (1,47)	60	0,42 (1,36)	-0,07 (-0,54; 0,40) p = 0,7685
Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta	84	0,27 (1,10)	60	0,34 (1,01)	-0,07 (-0,42; 0,28) p = 0,6928
Progresja intensywności zmęczenia	84	0,50 (1,37)	60	0,45 (1,28)	0,05 (-0,39; 0,49) p = 0,8225
Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta	84	0,32 (1,10)	60	0,34 (1,01)	-0,02 (-0,37; 0,33) p = 0,9101
Kwestionariusz FACT-P					
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P total</i>)	147	0,49 (15,03)	103	-1,28 (13,55)	1,77 (-1,80; 5,34) p = 0,3313
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (<i>FACT-G</i>)	147	0,11 (11,76)	103	-0,89 (10,50)	1,00 (-1,78; 3,78) p = 0,4807
Dobrostan fizyczny	147	-0,06 (0,18)	103	-0,09 (0,15)	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1521
Dobrostan społeczny/rodzinny	147	3,31 (17,34)	103	0,22 (15,83)	3,09 (-1,06; 7,24) p = 0,1442
Dobrostan emocjonalny	147	-0,85 (3,33)	103	-1,20 (3,04)	0,35 (-0,45; 1,15) p = 0,3891
Dobrostan funkcjonalny	147	0,50 (5,03)	103	-0,52 (4,62)	1,02 (-0,19; 2,23) p = 0,0977
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	147	0,55 (5,15)	103	1,34 (4,82)	-0,79 (-2,04; 0,46) p = 0,2150
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	147	0,33 (3,09)	103	-0,02 (2,74)	0,35 (-0,38; 1,08) p = 0,3458
Narzędzie EQ-5D-5L					

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

TITAN (publikacje: Chi 2019, Agarwal 2019, doniesienia konferencyjne: Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318)

EQ-5D-5L HUI	147	0,55 (5,03)	103	-0,28 (4,62)	0,83 (-0,38; 2,04) p = 0,1778
EQ-5D-5L VAS	147	-0,19 (2,85)	103	-0,33 (2,64)	0,14 (-0,55; 0,83) p = 0,6897
Punkt końcowy (wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”)	APA+ADT		PBO+ADT		HR (95% CI), p
	n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Pogorszenie bólu (od ≥ 2 pkt. do > 4 pkt., minimum 1 dzień)	128 (24,4%)	NO (NO; NO)	148 (28,1%)	NO (NO; NO)	0,828 (0,653; 1,049), p = 0,12
Progresja największej intensywności bólu (≥ 30%)	242 (46,1%)	19,09 (IQR: 1,94; NO), (95% CI: 11,04; NO)	271 (51,4%)	11,99 (IQR: 1,91; NO), (95% CI: 8,28; 18,46),	0,890 (0,747; 1,062), p = 0,20
Wpływ bólu (<i>pain interference</i>) na poszczególne obszary życia	176 (33,5%)	NO (95% CI 28,58; NO)	191 (36,2%)	NO (95% CI NO; NO)	0,895 (0,728; 1,100), p = 0,29
Średnia wartość nasilenia bólu	237 (45,1%)	22,11 (IQR: 2,79; NO), (95% CI: 13,83; NO)	262 (49,7%)	14,72 (IQR: 2,66; NO), (95% CI: 10,25; 22,05)	0,878 (0,735; 1,049), p = 0,15
Progresja największej intensywności zmęczenia		NO (NO; NO)		11,04 (8,28; 14,75)	1,09 (0,88; 1,35), p = 0,44
Wpływ zmęczenia (<i>fatigue interference</i>) na poszczególne obszary życia pacjenta		NO (95%CI NO; NO)		NO (95%CI NO; NO)	1,01 (0,81; 1,26), p = 0,93
Pogorszenie jakości życia (kwestionariusz FACT-P)		8,87 (IQR: 1,87; NO), (95% CI: 4,70; 11,10)		9,23 (IQR: 2,79; 24,77), (95% CI: 7,39; 12,91)	1,02 (0,85; 1,22), p = 0,85
		APA+ADT, n/N (%*)		PBO+ADT, n/N	HR (95% CI)
Progresja największej intensywności zmęczenia		168/525 (32,0%)		161/527 (30,6%)	1,089 (0,876; 1,353)
Wpływ zmęczenia (<i>fatigue interference</i>) na poszczególne obszary życia pacjenta		157/525 (29,9%)		158/527 (30,0%)	1,011 (0,809; 1,262)
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P		247/525 (47,0%)		253/527 (48,0%)	1,017 (0,850; 1,217)
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (FACT-G)		233/525 (44,4%)		237/527 (45,0%)	0,984 (0,818; 1,183)
Dobrostan społeczny		251/525 (47,8%)		243/527 (46,1%)	1,048 (0,873; 1,259)
Dobrostan emocjonalny		221/525 (42,1%)		235/527 (44,6%)	0,918 (0,761; 1,107)
Dobrostan fizyczny		260/525 (49,5%)		251/527 (47,6%)	1,136 (0,952; 1,357)
Dobrostan funkcjonalny		267/525 (50,9%)		283/527 (53,7%)	0,958 (0,805; 1,14)
Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P dotycząca bólu		263/525 (50,1%)		267/527 (50,7%)	1,019 (0,855; 1,215)

TITAN (publikacje: Chi 2019, Agarwal 2019, doniesienia konferencyjne: Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318)

Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	276/525 (52,6%)	275/527 (52,2%)	1,130 (0,951; 1,343)
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	250/525 (47,6%)	235/527 (44,6%)	1,107 (0,922; 1,328)
Wskaźnik dla wyniku próby (<i>trial outcome index</i>)	235/525 (44,8%)	234/527 (44,4%)	1,026 (0,853; 1,234)

Analiza bezpieczeństwa

	APA+ADT, N = 524		PBO+ADT, N = 527	
Kategoria AEs	n (%)		n (%)	
Wszystkie	507 (96,8%)		509 (96,6%)	
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	221 (42,2%)		215 (40,8%)	
Poważne	104 (19,8%)		107 (20,3%)	
Poważne prowadzące do dyskontynuacji leczenia	42 (8,0%)		28 (5,3%)	
Prowadzące do zgonu	10 (1,9%)		16 (3,0%)	
AEs	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień ≥ 3	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień ≥ 3
Uderzenia gorąca	119 (22,7%)	0	86 (16,3%)	0
Zmęczenie	103 (19,7%)	8 (1,5%)	88 (16,7%)	6 (1,1%)
Nadciśnienie	93 (17,7%)	44 (8,4%)	82 (15,6%)	48 (9,1%)
Ból pleców	91 (17,4%)	12 (2,3%)	102 (19,4%)	14 (2,7%)
Ból stawów	91 (17,4%)	2 (0,4%)	78 (14,8%)	5 (0,9%)
Ból kończyny górnej lub dolnej	64 (12,2%)	3 (0,6%)	67 (12,7%)	5 (0,9%)
Świąd	56 (10,7%)	1 (0,2%)	24 (4,6%)	1 (0,2%)
Wzrost masy ciała	54 (10,3%)	6 (1,1%)	89 (16,9%)	10 (1,9%)
Niedokrwistość	48 (9,2%)	9 (1,7%)	71 (13,5%)	17 (3,2%)
Zaparcia	47 (9,0%)	0	57 (10,8%)	0
Astenia	37 (7,1%)	10 (1,9%)	44 (8,3%)	3 (0,6%)
Ból kości	34 (6,5%)	6 (1,1%)	53 (10,1%)	9 (1,7%)
Wysypka (termin obejmujący wiele różnych zmian skórnych)	34 (6,5%)	14 (2,7%)	5 (0,9%)	2 (0,4%)
Podwyższenie poziomu fosfaty alkalicznej we krwi	16 (3,1%)	2 (0,4%)	28 (5,3%)	13 (2,5%)
Zastój moczu	13 (2,5%)	4 (0,8%)	19 (3,6%)	10 (1,9%)
AEs szczególnego zainteresowania	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień ≥ 3	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień ≥ 3

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

TITAN (publikacje: Chi 2019, Agarwal 2019, doniesienia konferencyjne: Agarwal 2020, Ozguroglu 2020, Chi 2021, NCT02489318)

Wysypka	142 (27,1%)	33 (6,3%)	45 (8,5%)	3 (0,6%)
Upadek	39 (7,4%)	4 (0,8%)	37 (7,0%)	4 (0,8%)
Złamania	33 (6,3%)	7 (1,3%)	24 (4,6%)	4 (0,8%)
Niedoczynność tarczycy	34 (6,5%)	0	6 (1,1%)	0
Napad drgawek (z ang. <i>seizure</i>)	3 (0,6%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	0

Analizy końcowe (doniesienie konferencyjne Chi 2021); mediana okresu obserwacji 44 miesiące:

- HR wyniósł 0,65, $p < 0,0001$, a 48-miesięczne przeżycie 65% w grupie APA+ADT i 52% w grupie PBO+ADT
- W grupie APA+ADT mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 52,2 miesiąca
- Wyniki w dłuższym okresie obserwacji potwierdziła także analiza wrażliwości skorygowana o wpływ przechodzenia pacjentów w ramieniu komparatora na ocenianą interwencję (*cross-over*) z użyciem metody IPCW, gdzie HR wyniósł 0,52 i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$)
- Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w grupie kontrolnej 11,4 miesiąca; ryzyko wystąpienia udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kosztowych (w zależności co wystąpiło pierwsze) było znamienne mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli, HR = 0,34, $P < 0,0001$
- HR dla oceny PFS2 wyniósł 0,66, $p < 0,0001$
- Zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej, a wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: ocena nowotworu wg skali Gleasona (≤ 7 vs > 7 , w skali od 2 do 10, gdzie wyższy wynik oznacza większy stopień złośliwości nowotworu), region geograficzny (Ameryka Północna i Unia Europejska vs pozostałe kraje), wcześniejsze leczenie docetakselem (tak vs nie)
- Randomizacja: w okresie od 15 grudnia 2015 r. do 25 lipca 2017 r.
- Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem
- Mediana okresu obserwacji w publikacji głównej: 22,7 miesiąca (IQR: 19,4; 25,8) przy dacie odcięcia danych: 23 listopada 2018 r.; dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* przedstawiono informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy (analizy końcowe)
- Mediana czasu otrzymywania leczenia zgodnie z protokołem: 20,5 miesiąca (IQR: 14,9; 24,7) w grupie APA+ADT oraz 18,3 miesiąca (IQR: 10,3; 22,9) w grupie PBO+ADT dla mediany okresu obserwacji 22,7 miesiąca, w dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 39,3 miesiąca w grupie APA+ADT, 20,2 miesiąca w całej grupie placebo i 15,4 miesiąca w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie APA+ADT z grupy kontrolnej
- Data odcięcia danych dla pierwszej analizy *interim*: 23 listopada 2018 r.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	25
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	26
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	31
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu.	33
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu.	37
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT (<i>Chi 2019</i>).....	51
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT (<i>Chi 2019</i>).....	51
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniu <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT; przy użyciu narzędzia ROB2.	53
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).....	54
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT (<i>Chi 2019</i>).	57
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania <i>TITAN</i> (ocena wiarygodności zewnętrznej).	61
Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT (<i>Chi 2019</i>).....	65
Tabela 15. Definicje punktów końcowych badania <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	69
Tabela 16. Przeżycie całkowite; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).....	71
Tabela 17. Ocena OS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	72
Tabela 18. Dodatkowa analiza OS w analiza w podgrupach ze względu na czynniki ryzyka; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Ozguroglu 2020</i>).	76
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).....	76
Tabela 20. Ocena PFS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	77
Tabela 21. Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na ryzyko choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Ozguroglu 2020</i>).	81
Tabela 22. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC); APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	81
Tabela 23. Kolejne linie leczenia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>) ¹	82

Tabela 24. Czas do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	84
Tabela 25. Czas do przewlekłego stosowania opioidów; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	84
Tabela 26. Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE); APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	85
Tabela 27. Czas do wystąpienia oporności na kastrację; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	85
Tabela 28. Czas do progresji PSA; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	86
Tabela 29. Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie stężenia PSA < 0,2 ng/ml; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	86
Tabela 30. Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	87
Tabela 31. PFS2 – dodatkowe analizy w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2020, <i>Ozguroglu 2020</i>).	88
Tabela 32. Czas do objawowej miejscowej progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	88
Tabela 33. Zmiany wyników PROs, przyjmowane jako istotne klinicznie, z wykorzystaniem kwestionariusza FACT- P w analizie badania <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	89
Tabela 34. Definicje poszczególnych punktów końcowych w poszerzonej analizie badania <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	90
Tabela 35. Średnie wyjściowe wyniki PROs; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019 ⁴).	92
Tabela 36. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	93
Tabela 37. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny zmęczenia na podstawie kwestionariusza BFI; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).....	94
Tabela 38. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny jakości życia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019, Agarwal 2019 appendix).	95
Tabela 39. Czas do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).....	96
Tabela 40. Czas do progresji największej intensywności bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	97
Tabela 41. Czas do progresji wpływu bólu na poszczególne obszary życia pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).....	98
Tabela 42. Czas do progresji średniej wartości nasilenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	98
Tabela 43. Czas do progresji intensywności zmęczenia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019). ..	99
Tabela 44. Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	100
Tabela 45. Ocena jakości życia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).	101

Tabela 46. Ocena ogólnego pogorszenia HRQoL na podstawie kwestionariusza FACT-P; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Agarwal 2019).....	103
Tabela 47. Analiza <i>post-hoc</i> z użyciem modelu ryzyk konkurujących zgonu Fine'a i Gray'a; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	104
Tabela 48. Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu <i>TITAN</i> ; APA+ADT vs PBO+ADT (Chi 2019).	105
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane ogółem; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	106
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	107
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	108
Tabela 52. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	109
Tabela 53. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do trwałego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	110
Tabela 54. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do trwałego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	112
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki leku; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	115
Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do redukcji dawki leku; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	116
Tabela 57. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	118
Tabela 58. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania terapii; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).	123
Tabela 59. Zgony, raportowane przez badacza; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (Chi 2019).....	128
Tabela 60. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych	130
Tabela 61. Badania w toku oceniające apalutamid w skojarzeniu z ADT u chorych z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego.	136
Tabela 62. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	157
Tabela 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	159
Tabela 64. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	159
Tabela 65. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	160

Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	161
Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	161
Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	161
Tabela 69. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	162
Tabela 70. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).....	164
Tabela 71. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016, EAU/ESUR/EANM 2021).	169
Tabela 72. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).	172
Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	181
Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	181
Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	181
Tabela 76. Wstępne założenia dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TITAN.....	182
Tabela 77. Szczegółowy wynik oceny ryzyka błędu systematycznego badania TITAN.	183
Tabela 78. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania TITAN.....	188

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	48
Wykres 2. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	75
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i> (<i>Chi 2019</i>).	80
Wykres 4. Ocena czasu do pogorszenia bólu; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i>	99
Wykres 5. Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych punktów końcowych ocenianych przez pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie <i>TITAN</i>	103

Piśmiennictwo

- Agarwal 2019** Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20(11):1518-1530
- Agarwal 2020** Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJ, Given RW, Soto AR, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Londhe A, Lopez-Gitlitz A, McCarthy SA, Mundle S, Chi KN. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by Örst subsequent therapy (hormonal vs. taxane). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.82 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 82-82.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Apalutamid 2021** [redacted] Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej u pacjentów, u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie. Analiza Problemu decyzyjnego. Kraków 2021
- Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzi A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 32 (November 10, 2019) 2974-2986.
- Bailar 1996** Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):129-36.
- Batra 2020** Batra A, Marchioni M, Hashmi A Z, Lonergan P E, Morgans A K, Nead K T, Nguyen P L, Winquist E, Chin J L. Cognition and Depression effects of androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2020
- BFI 2020** Preglądowy Kwestionariusz Zmęczenia – formularz wypełniany przez pacjenta. Dostępny on-line: https://www.ons.org/sites/default/files/2017-06/BriefFatigueInventory_English_1.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- Boukovała 2020** Boukovała M, Spetsieris N, Efstathiou E. An evaluation of apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(13):1537-1546
- BPI-SF 2020** Krótki Inwentarz Bólu – formularz wypełniany przez pacjenta. Dostępny on-line: https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0015/212910/Brief_Pain_Inventory_Final.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Buonerba 2020** Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, Scafuri L, Facchini S, Vaia A, Marinelli A, Terracciano D, Montella L, Longo N, Imbimbo C, Mirone V, Di Lorenzo G, De Placido S, Sonpavde G. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies

- in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 151
- Chen 2020** Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPDS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, Mccarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New Engl J Med* 2019; 381(1):13-24
- Chi 2021** Chi K N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B H, De Santana Gomes A J P, Given R, Soto Á J, Merseburger A S, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Triantos S, Mundle S, McCarthy S A, Larsen J S, Sun W, Bevans K, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(6 SUPPL).
- ChPL Erleada 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada (apalutamid) 18/02/2021 Erleada - EMA/H/C/4452/II/008 i EMA/H/C/4452/II/009 z dnia 18.02.2021, dostępna pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- ChPL Zytiga 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga (abiraterone) 11/06/2020 Zytiga - EMEA/H/C/002321 - II/0061 z dnia 23.07.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EAU/ESUR/EANM 2021** European Association of Urology. Dostęp on-line pod adresem: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>
Data ostatniego dostępu: 07.04.2021 r.
- Eble 2004** Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press 2004. World Health Organization Classification of Tumors;vol 7.
- EMA 2021** What are the risks associated with Erleada?
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- EQ-5D-5L 2020** Kwestionariusz EQ-5D-5L. Opis oraz wersja elektroniczna (demo) dostępne on-line: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- EudraVigilance 2021** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.

- FDA 2018** Drug Trial Snapshot: Erleada. Content current as of: 02/22/2018.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-erleada>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- FDA 2019** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ERLEADA. 09.2019.
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210951s001lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- FDA 2020** April-June 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem:
<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- Ferro 2021** Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, Zappavigna S, de Cobelli O, Di Lorenzo G, Facchini B A, Scafuri L, Onofrio L, Porreca A, Busetto G M, Sonpavde G, Caraglia M, Klain M, Terracciano D, De Placido S, Buonerba C. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157:103198
- Fizazi 2019** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700
- Gleason 1966** Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125–8.
- Hall 2020** Hall ME, Huelster HL, Luckenbaugh AN, Laviana AA, Keegan KA, Klaassen Z, Moses KA, Wallis CJD. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Current perspective on the evolving therapeutic landscape. *OncoTargets Ther* 2020; 13:3571-3581
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hoy 2020** Hoy SM. Apalutamide: A Review in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Drugs* 2020; 80(15):1579-1585
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-119.
- Ito 2018** Ito T, Grant L, Duckham BR, Ribbands AJ. Qualitative and Quantitative Assessment of Patient and Carer Experience of Chemotherapy (Docetaxel) in Combination with Androgen

- Deprivation Therapy (ADT) for the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *Adv Ther.* 2018 Dec;35(12):2186-2200
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Johanes 2013** Johanes C, Monoarfa RA, Ismail RI, Umbas R. Anxiety level of early- and late-stage prostate cancer patients. *Prostate Int* 2013; 1: 177-82.
- Krzemieniecki 2019** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Wybrane nowotwory. Rozdział 1. Rak gruczołu krokowego. W: Gajecki P. *Interna Szczeklika 2019*. Dostęp elektroniczny.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Marandino 2020** Marandino L, Vignani F, Buttigliero C, Gamba T, Necchi A, Tucci M, Di Maio M. Evaluation of Cognitive Function in Trials Testing New-Generation Hormonal Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9)
- Marchioni 2020** Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Schips L. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 203(4):751-759
- May 2019** May MB, Glode AE. Apalutamide: A new agent in the management of prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(8):1968-1978
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Morgans 2018** Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, Carducci MA, Hussain M, Garcia JA, Cella D, DiPaola RS, Patrick-Miller LJ. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1088-1095.
- Myint 2020** Myint ZW, Momo HD, Otto DE, Yan D, Wang P, Kolesar JM. Evaluation of Fall and Fracture Risk Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2025826
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Nakazawa 2017** Nakazawa M, Paller C, Kyprianou N. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2017 February ; 19(2): 13.
- NCCN 1.2020** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2020 – March 16, 2020.
- Ozguroglu 2020** Ozguroglu M, Chowdhury S, Bjartell A, Uemura H, Chung BH, Agarwal N, Merseburger AS, Soto AJ, Lopez-Gitlitz A, Bhaumik A, Larsen JS, McCarthy SA, Kim N, Chi KN. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with low- and high-risk disease. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.87 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 87-87.

- PRAC 2018** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-september-2018_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- Pyrgidis 2020** Pyrgidis N, Vakalopoulos I, Sountoulides P. Endocrine consequences of treatment with the new androgen receptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer. *Horm* 2020
- Rawla 2019** Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
- Rush 2020** Rush HL, Cook AD, Brawley CD, Murphy L, Macnair A, Millman R, Attard G, Clarke N, Morgans AK, Chowdhury S, Gilbert DC, Dearnaley DP, Sydes MR, James ND, Langley RE, Mahesh MKB, STAMPEDE Investigators. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(6_suppl): 14-14.
- Rush 2020a** Rush HL. ASCO GU 2020: STAMPEDE Trial - Comparative Quality of Life in Patients Randomized Contemporaneously to Docetaxel of Abiraterone.
Dostępne online pod adresem: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-prostate-cancer/119173-asco-gu-2020-stampede-trial-comparative-quality-of-life-in-patients-randomized-contemporaneously-to-docetaxel-of-abiraterone.html>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Sathianathen 2020** Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, Howard H, Kapoor J, Lawrentschuk N, Siva S, Azad A, Tran B, Bolton D, Murphy DG. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(3):365-372
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Smith 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stone 2008** Stone PC, Murphy RF, Matar HE, Almerie MQ. Measuring the individual quality of life of patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(4):390-396. doi:10.1038/pcan.2008.16
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26244877; PMCID: PMC4562797.
- Terris 2019** Terris MK. What is the prevalence of metastatic and advanced prostate cancer?. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.medscape.com/answers/454114-187680/what-is-the->

- prevalence-of-metastatic-and-advanced-prostate-cancer. Data ostatniego dostępu: 03.12.2020 r.
- Uemura 2020** Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, Imanaka K, Kambara T, Lopez-Gitlitz A, Smith A, Uemura H. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: An integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. BMC Urol 2020; 20(1)
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem:
<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- VanderWeele 2019** VanderWeele DJ, Antonarakis ES, Carducci MA, Dreicer R, Fizazi K, Gillessen S, Higano CS, Morgans AK, Petrylak DP, Sweeney CJ, Hussain M. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Clinical Decision Making in a Rapidly Evolving Landscape of Life-Prolonging Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 37(32), 2961-2967.
- Wang 2020** Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Front Oncol 2020; 10
- Wang 2021** Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Front Oncol 2020; 10
- Weiner 2019** Weiner AB, Netter OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm. Curr. Treat. Options in Oncol. (2019) 20:69.
- WHO-UMC 2021** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.