



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 15.04.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

15 kwietnia 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 z dnia 25 marca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 października 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.4.1. Porównanie bezpośrednie	22
3.4.2. Porównanie pośrednie.....	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.5.1. Porównanie bezpośrednie	24
3.5.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa	29
3.6. Badania włączone	32
3.6.1. Opracowania wtórne	36
3.6.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie	37
3.6.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa	60
3.7. Ocena homogeniczności	72
3.8. Ekstrakcja danych	78

3.8.1. Zasady ogólne.....	78
3.8.2. NMA.....	79
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	81
3.9.1. Zasady ogólne.....	81
3.9.2. NMA.....	85
4. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – porównanie bezpośrednie	87
4.1.1. Radiologiczna progresja choroby lub zgon	89
4.1.2. Przeżycie całkowite	95
4.1.3. Kliniczna progresja choroby lub zgon	103
4.1.4. Progresja PSA.....	104
4.1.5. Odpowiedź PSA	108
4.1.6. Odpowiedź na leczenie wg RECIST.....	114
4.1.7. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego	117
4.1.8. Zdarzenia związane z układem kostnym	121
4.1.9. Oporność na kastrację	125
4.1.10. Jakość życia związana ze zdrowiem	129
4.1.11. Progresja bólu.....	166
5. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – aktualizacja wyników z badania ARCHES.....	169
6. Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs ADT; porównanie bezpośrednie	174
6.1.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	174
6.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	177

6.1.3. Zdarzenia niepożądana prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem	179
6.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	183
6.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	185
6.1.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	213
7. Ocena skuteczności ENZ vs DOC i RT (NMA)	220
7.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej	222
7.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)	222
7.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	224
7.1.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)	226
7.1.4. Czas do progresji PSA (TPSA).....	227
7.2. Wyniki NMA	228
7.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)	228
7.2.2. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	232
7.2.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)	235
7.2.4. Czas do progresji PSA (TPSA).....	238
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	239
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	239
8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	239
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	244
8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2019</i>	246

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	247
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	248
8.6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	250
9. Ograniczenia.....	252
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	254
11. Dyskusja	263
12. Załączniki	270
12.1. Porównanie pośrednie metodą Buchera.....	270
12.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby	270
12.1.2. Czas przeżycia całkowitego	275
12.1.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację	279
12.1.4. Czas do progresji PSA	281
12.2. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	282
12.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)	282
12.2.2. Czas przeżycia całkowitego	284
12.2.3. Czas do progresji PSA (TPSA)	288
12.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	289
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	290
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	292
12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	293
12.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	302

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla enzalutamidu .	306
12.8.1. Badanie <i>ARCHES</i>	306
12.8.2. Badanie <i>ENZAMET</i>	313
12.8.3. Badanie <i>Vaishampayan 2021</i>	318
12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do NMA dla komparatorów...	322
12.9.1. Badanie <i>CHAARTED</i>	322
12.9.2. Badanie <i>GETUG AFU-15</i>	325
12.9.3. Badanie <i>HORRAD</i>	328
12.9.4. Badanie <i>STAMPEDE-1</i>	331
12.9.5. Badanie <i>STAMPEDE-4</i>	335
12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	340
12.11. Skale oceny jakości badań	351
12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	358
12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	359
13. Spis tabel	361
14. Spis rysunków	368
15. Bibliografia.....	371

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABI	octan abirateronu
ACE-27	ang. <i>Adult Comorbidity Evaluation 27</i> – Indeks chorób współistniejących
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	Apalutamid
ARAT	ang. <i>androgen receptor axis-targeted therapies</i> – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza alaninowa
b/d	brak danych
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DOC	Docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	Enzalutamid
EORTC QLQ-PR25	ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka
EQ-5D-5L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L

Skrót	Rozwinięcie
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów oceniający ogólną jakość życia
FACT-P	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GnRH	ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> - hormon uwalniający gonadotropinę
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HSCP	ang. <i>hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego
HV	chorzy z dużą objętością choroby
ICD	ang. <i>independent central review</i> – niezależny komitet centralny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LV	chorzy z małą objętością choroby
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
mCSPC	ang. <i>castration-sensitive prostate cancer</i> – rak prostaty wrażliwy na kastrację z przerzutami
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – ang różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mHSCP	ang. <i>metastatic hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NDRH	ang. <i>newly-diagnosed high-risk</i> – nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAA	ang. <i>non-steroidal anti-androgen</i> – niesteroidowy antiandrogen
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	Placebo
PLT	ang. <i>previous local therapy</i> – wcześniejsze leczenie miejscowe
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PSUSA	ang. <i>Periodic Safety Update Report single assessment</i> – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie
RADAR	ang. <i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i> – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiologicznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RT	Radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMQ	ang. <i>standardized MedDRA query</i> – standardowe zapytanie MedDRA

Skrót	Rozwinięcie
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TINAT	ang. <i>time to initiation of new antineoplastic treatment</i> – czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPSA	ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA
TTCR	ang. <i>time to castration resistance</i> – czas do wystąpienia oporności na kastrację
TTSSE	ang. <i>time to symptomatic skeletal event</i> - czas do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

POPULACJA	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.
INTERWENCJA	Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™</i> : Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).
KOMPATOR	<ul style="list-style-type: none"> • Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej (ADT) monoterapii lub w skojarzeniu: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik.¹ Dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH; • Docetaksel¹; • Radioterapia².
PUNKTY	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji ³ tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite;

¹ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*.

² Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych dawek radioterapii przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*. Zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniane będą badania w tej populacji chorych.

³ W ramach porównania pośredniego rozważano wyłącznie punkty końcowe wyrażone jako *time-to-event*.

KOŃCOWE	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • progresja, odpowiedź PSA; • odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.; • zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; • zdarzenia związane z układem kostnym; • oporność na kastrację; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa.
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)⁴. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe⁵. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
BADANIA	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych (<i>Ferro 2021, Wang 2021, Wenzel 2021, Chen 2020, Di Nunno 2020, Marchioni 2020, Pyrgidis 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020</i>) spełniających kryterium populacji i interwencji. Wnioski dotyczące zastosowania ENZ w porównaniu z ADT u chorych na mHSCP są spójne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Stwierdzono jednak pewne różnice w wynikach porównań enzalutamidu z docetakselem i radioterapią uzyskanych w oparciu o NMA, które wynikają z faktu, iż część autorów nie włączyło do NMA badania <i>ARCHES</i> z powodu niedojrzałości danych oraz w żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszego badania <i>Vaishampayan 2021</i>, które na dzień publikacji ww. przeglądów nie było dostępne w domenie publicznej.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 3 badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwa enzalutamidu względem ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARCHES – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III (publikacje <i>Armstrong 2019, Stenzl 2020, Iguchi 2021, Azad 2021, Dane od Wnioskodawcy</i> oraz abstrakty konferencyjne <i>ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021</i>); • ENZAMET – badanie randomizowane, otwarte, fazy III (publikacja <i>Davis 2019, Stockler 2022, Dane od Wnioskodawcy</i>). • Vaishampayan 2021 – badanie randomizowane, otwarte, fazy III (publikacja <i>Vaishampayan 2021</i>). <p>Ze względu na fakt, iż nie istnieją badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania enzalutamidu z docetakselem i radioterapią zdecydowano o konieczności przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.</p>

⁴ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

⁵ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 5 badań spełniających kryteria włączenia do NMA⁶, w tym:

- 3 badania porównujące **DOC+ADT vs ADT**:
 - **CHAARTED** (publikacje Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018);
 - **GETUG AFU-15** (publikacje Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018);
 - **STAMPEDE-1** (publikacje Clarke 2019 i James 2016).
- 2 badania porównujące **RT+ADT vs ADT**:
 - **HORRAD** (publikacja Boevé 2019);
 - **STAMPEDE-4** (publikacja Parker 2018).

Wszystkie z powyższych badań to badanie randomizowane, otwarte.

Charakterystyka chorych z powyższych badań jest zgodna w zakresie kluczowych kryteriów włączenia i wykluczenia określonych w proponowanym programie lekowym. Wyniki analizy przedstawionej w ramach raportu można zatem odnieść do populacji docelowej, która będzie leczona w programie lekowym.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE ENZ+ADT vs ADT

Metaanaliza wyników

Na podstawie metaanalizy wyników badań *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* wykazano, że schemat ENZ+ADT w porównaniu z ADT **istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych**. W populacji ogólnej odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia zgonu aż o 39% w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,61 (95% CI: 0,51; 0,73)); p<0,001).

Metaanaliza wyników badań *ARCHES*, *ENZAMET* wykazała również **istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu** dla populacji:

- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,55 (95% CI: 0,38; 0,78);

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *Vaishampayan 2021* wykazała **istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA** w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,26) – populacja ogólna.

Wyniki z badania *ARCHES*⁷

⁶ W ramach analizy wykonano dodatkowo porównania pośrednie metodą Buchera, które stanowi wewnętrzną walidację wykonanych obliczeń (Załącznik 12.1), przy czym wyniki NMA stanowią główne źródła wnioskowania na temat skuteczności enzalutamidu względem docetakselu i radioterapii.

⁷ W dniu 15 kwietnia 2022 r. w domenie publicznej ukazały się wyniki w formie pełnotekstowej z badania *ARCHES* dla analizy finalnej (data odcięcia 28.05.2021 r.). W ramach aktualizacji analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 wyniki dla ww. daty odcięcia zostały uzupełnione w oparciu o abstrakty konferencyjne (*ab. konf. ESMO 2021* oraz *ab. konf. Armstrong 2021*). Wyniki zawarte w materiałach konferencyjnych są zbieżne z wynikami opublikowanymi w publikacji pełnotekstowej. W Rozdziale 5 przedstawiono opis kluczowych wyników z publikacji *Armstrong 2022*, których nie przedstawiono w materiałach konferencyjnych.

Ponadto wyniki badania *ARCHES* wskazują, że schemat ENZ+ADT w porównaniu do ADT **istotnie statystycznie wydłuża**:

- medianę **czasu przeżycia całkowitego**: HR: 0,66 (95% CI: 0,53; 0,81);
- medianę **czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu**: HR=0,39 (95% CI: 0,30; 0,50);
- medianę **czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego**: HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48);
- medianę **czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym**: HR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,80);
- medianę **czasu do wystąpienia oporności na kastrację**: HR=0,28 (95% CI: 0,22; 0,36);
- medianę **czasu do progresji najsilniejszego bólu** wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,82 (CI:0,69; 0,98);
- medianę **czasu do progresji nasilenia bólu** wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,79 (CI:0,65; 0,97).

Średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P.

Wyniki z badania *ENZAMET*

Na podstawie badania *ENZAMET* wykazano **istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji klinicznej lub zgonu** w grupie stosującej enzalutamid w porównaniu z ADT – HR=0,34 (95% CI: 0,26; 0,44).

PORÓWNANIE POŚREDNIE ENZ+ADT vs ADT⁸

Wyniki NMA dla **rPFS** wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,92);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,70).

Wyniki NMA dla **OS** wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,94);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (0,39; 0,92);

W populacji z dużą objętością choroby (HV) różnica między grupami **nie była istotna statystycznie** HR=0,91 (95% CI: 0,71; 1,17).

Wyniki NMA dla **TCR** (czas do wystąpienia oporności na kastrację) wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95% CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95% CI: 0,40; 0,77);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,51).

⁸ Przedstawiono wyniki dla wariantu podstawowego tzn. uwzględniającego badanie *GETUG-AFU 15* oraz definicję PFS z badania *STAMPEDE-1*. Należy zauważyć, że wyniki dla wszystkich analizowanych wariantów są zbieżne (tj. wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* oraz uwzględniającą definicję MPFS z badania *STAMPEDE-1*)

	<p>W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,40)).</p> <p>PORÓWNANIE POŚREDNIE ENZ+ADT vs RT⁹</p> <p>Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV).</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu (o 68%) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupa RT+ADT (HR=0,32 (95% CI: 0,17; 0,62)).</p> <p>W odniesieniu do OS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ+ADT i RT+ADT: HR=0,80 (95% CI: 0,52; 1,24).</p>
<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań <i>ARCHES</i>, <i>ENZAMET</i> i <i>Vaishampayan 2021</i> wykazała następującą częstość występowania zdarzeń kolejno w grupie badanej i kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia prowadzące do zgonu: 2,4% vs 1,7%. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem: 3,8% vs 2,8%; • zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem: 53,0% vs 46,7%; • ciężkie zdarzenia niepożądane: 18,2% vs 19,5%; • zdarzenia niepożądane (dowolny stopień nasilenia): 85,1% vs 85,9%; • zdarzenia niepożądane (o ≥ 3. stopniu nasilenia): 24,3% vs 25,6%; <p>Dla wskazanych powyżej kategorii zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami zaobserwowano dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%).</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla enzalutamidu wykorzystano dane pochodzące z <i>ChPL Xtandi™</i>, <i>FDA 2019</i>, baz ADRReports 2020 i WHO UMC 2020, a także komunikatów PRAC.</p> <p>W komunikatach PRAC zwrócono m.in. uwagę, iż stosowanie enzalutamidu może powodować wystąpienie bólu mięśni i tym podobnych zdarzeń, reakcji nadwrażliwości, trombocytopenii, astenii, zmęczenia oraz biegunki, a także może być związane z ryzykiem hepatotoksyczności. Powyższe informacje zostały umieszczone w aktualnym <i>ChPL Xtandi™</i>. Kategorie zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports, czy WHO UMC wskazują, iż terapia ENZ najczęściej wiąże się z wystąpieniem zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Progresja choroby wiąże się z potencjalnie poważnymi komplikacjami dla chorych. Objawy raka prostaty obejmują z przerzutami między innymi ból kości, zmęczenie i powikłania ze strony układu moczowego. Istotnym aspektem choroby jest jej oddziaływanie na psychikę chorego, zarówno w trakcie diagnozy, jak i później, podczas progresji choroby oraz trwania leczenia.</p>

⁹ Przedstawiono wyniki dla wariantu podstawowego tzn. uwzględniającego definicję PFS z badania STAMPEDE-4. Należy zauważyć, że wyniki dla wariantu uwzględniającego definicję MPFS są zbieżne.

Praktyka kliniczna leczenia mHSPC w Polsce ze względu na brak refundacji innych leków, jest ograniczona – do jedynie kilku opcji terapeutycznych, z których każda obarczona jest istotnymi ograniczeniami dotyczącymi jej stosowania. Chemioterapia cechuje się wysoką toksycznością co w istotny sposób obniża jakość życia chorego, który ją stosuje. Radioterapia jest ograniczona do subpopulacji chorych z mHSPC o małej objętości choroby. Z kolei pozostałe, rekomendowane przez najnowsze wytyczne terapie tj. apalutamid i octan abirateronu nie są refundowane w Polsce. Można zatem postawić wniosek o istnieniu dostrzegalnej potrzeby rozszerzenia możliwości terapeutycznych w populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego w Polsce z przerzutami.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie enzalutamidu u chorych na mHSCP pozwala istotnie statycznie wydłużyć m.in. czas przeżycia oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, które mogłyby pogorszyć jakość życia chorych. W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi™ w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka prostaty z przerzutami.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa Xtandi™ (enzalutamid) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 12.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Porównanie bezpośrednie

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND

[medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej (enzalutamid) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Xtandi)

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla enzalutamidu lub Xtandi w leczeniu mHSCP.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 0.

3.4.2. Porównanie pośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz komparatorów – docetakselu i radioterapii.

W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu. Ze względu na fakt, że

każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano słowa kluczowe dotyczące metodyki.

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

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

-
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
Interwencja	Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™</i> : Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej monoterapii lub w skojarzeniu: goserelina, leuprorelina, triptorelina, degarelik ¹¹ .	Niezgodne z założonymi.
	Komentarz: dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.	
	Docetaksel. ¹¹	
	Radioterapia ¹²	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • progresja, odpowiedź PSA; • odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.; • zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; • zdarzenia związane z układem kostnym; • oporność na kastrację; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi

¹¹ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*.

¹² Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych dawek radioterapii przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*. Zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniane będą badania w tej populacji chorych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹³	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dodatkowe wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji lub wyniki dla następujących subpopulacji:</u>	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. <i>high volume</i>); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. <i>low volume</i>); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. <i>previous local therapy</i>); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDRH, ang. <i>newly-diagnosed high-risk</i>). 	
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Analizy <i>post-hoc</i> jeśli będą zawierały wyniki dla następujących subpopulacji:	Niezgodne z założonymi	
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. <i>high volume</i>); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. <i>low volume</i>); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. <i>previous local therapy</i>); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDRH, ang. <i>newly-diagnosed high-risk</i>). 		
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹³ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD Xtandi™] wskazano, że komparatorem dla enzalutamidu są również docetaksel oraz radioterapia.

Ze względu na fakt, iż nie istnieją badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania enzalutamidu z wyżej wymienionymi komparatorami zdecydowano o konieczności przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

Na jej podstawie możliwa będzie porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+ADT względem docetakselu i radioterapii.

Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki oraz punktów końcowych. Metodyka metaanalizy sieciowej została opisana w rozdziale 3.8.2.

Do analizy klinicznej w III etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* włączonym w etapie II przeglądu systematycznego.

Badanie zidentyfikowane w etapie II wyszukiwania porównują skuteczność i bezpieczeństwo ENZ+ADT vs ADT. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej stanowić będzie ADT. Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zatem zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs DOC/RT oraz badaniami porównującymi DOC vs RT.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Komentarz: W ramach porównania pośredniego rozważano przedstawienie wyników z wyodrębnieniem następujących populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogólna (TP, ang. <i>total population</i>); 	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. <i>high volume</i>); chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. <i>low volume</i>); chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. <i>previous local therapy</i>); chorzy nowozdiagnozowani wysokiego ryzyka (NDRH, ang. <i>newly-diagnosed high-risk</i>). <p>Wyniki dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową w przypadku porównania enzalutamidu z docetakselem i terapią deprywacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. <i>low volume</i>), dlatego w analizie uwzględniano wyniki dla radioterapii wyłącznie w tej populacji.</p>	
Interwencje	Docetaksel ¹⁴	Nie zgodne z założonymi
	Radioterapia ¹⁵	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Leki spośród wymienionych powyżej. Leki stosowane w ramach deprywacji androgenowej: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik . <p>Komentarz: dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.</p> <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zatem zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs DOC/RT oraz badaniami porównującymi DOC vs RT.</p>	Nie zgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia całkowitego (OS) czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); czas do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym (TTSSE); czas do wystąpienia oporności na kastrację (TTCR); czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT); czas do wystąpienia progresji PSA (TPSA). <p>Komentarz: w ramach NMA rozważano analizę parametrów HR dla punktów końcowych wyrażonych jako <i>time-to-event</i>. Odstąpiono od oceny zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń, ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za</p>	Nie zgodne z założonymi

¹⁴ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*.

¹⁵ Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych dawek radioterapii przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Xtandi™*. Zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniane będą badania w tej populacji chorych.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia, a także najistotniejszy parametr uwzględniany w metaanalizie danych.	
Metodyka	Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne Publikacje w językach innych niż polski i angielski
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	

3.6. Badania włączone

Porównanie bezpośrednie i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 840 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 86 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 181 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 39 publikacji (w tym przeglądy systematyczne, badania pierwotne oraz dokumenty wykorzystane do dodatkowej analizy bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka).

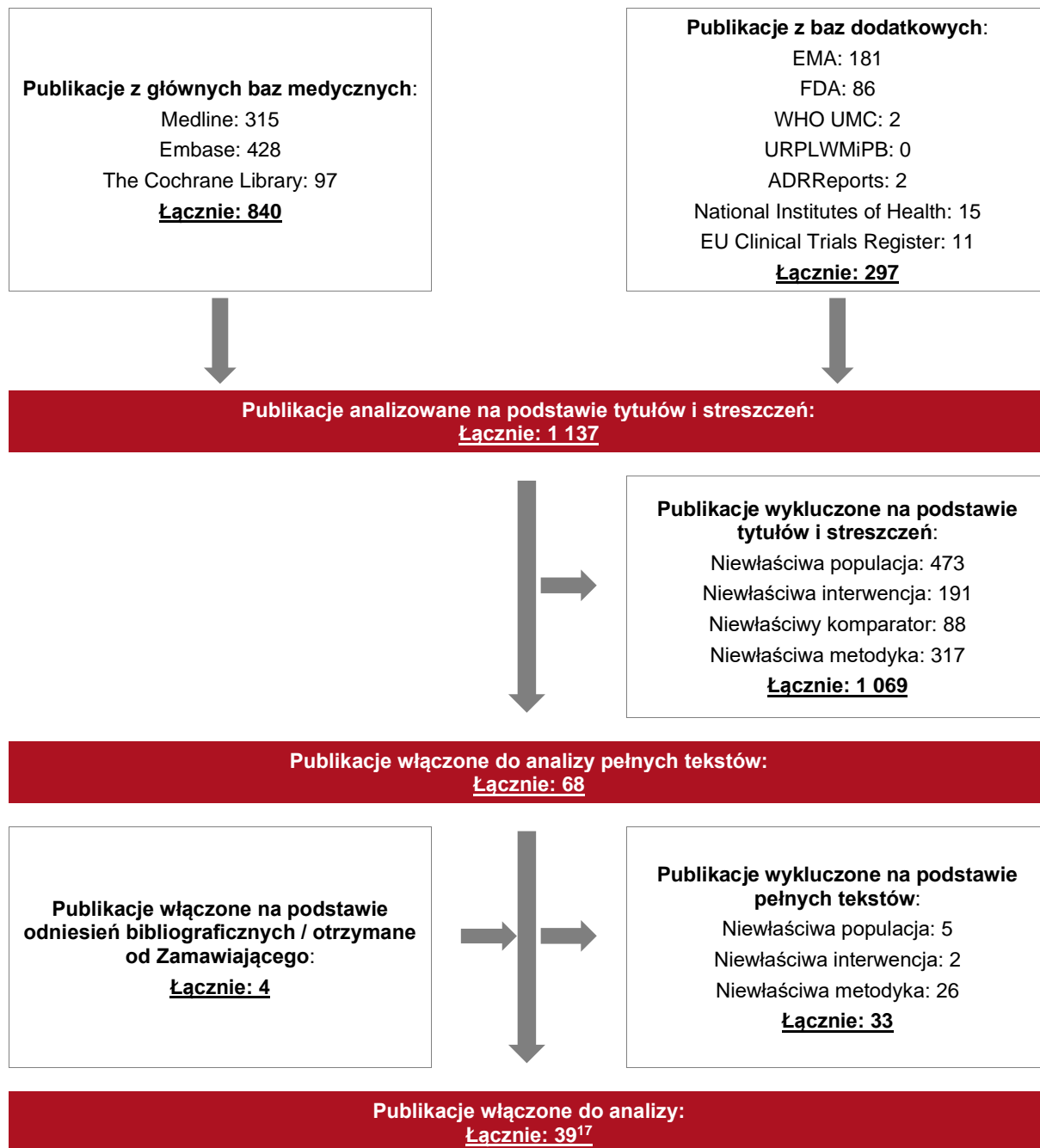
Szczegółowy wykaz przeglądów systematycznych włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 3.6.1, publikacji zawierających wyniki badań pierwotnych, włączonych do analizy w celu wykonania porównania bezpośredniego – w rozdziale 1.1.1 a źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa analizowanej interwencji zaprezentowano w rozdziale 3.6.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁶ [Moher 2009] (Rysunek 1).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.10.

¹⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie



¹⁷ 15 kwietnia 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 z dnia 25 marca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 października 2021 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 badania wtórnego Di Nunno 2020 oraz publikacji Azad 2021, Stockler 2022, ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021 włączonych w ramach uzupełniania.

Porównanie pośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 836 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji.

Szczegółowy wykaz badań włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 3.6.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA)



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji (*Ferro 2021, Wang 2021, Wenzel 2021, Chen 2020, Di Nunno 2020, Marchioni 2020, Pyrgidis 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020,*) spełniających kryteria włączenia podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wnioski dotyczące zastosowania ENZ w porównaniu z ADT u chorych na mHSCP są spójne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Stwierdzono jednak pewne różnice w wynikach porównań enzalutamidu z docetakselem i radioterapią uzyskanych w oparciu o NMA, które wynikają z faktu, iż część autorów nie włączyło do NMA badania *ARCHES* z powodu niedojrzałości danych oraz w żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszego badania *Vaishampayan 2021*, które na dzień publikacji ww. przeglądów nie było dostępne w domenie publicznej. W związku z powyższym nie można wiarygodnie wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie enzalutamidu w porównaniu z docetakselem i radioterapią w analizowanej populacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.6 i 12.7.

3.6.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 3 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu.

- **ARCHES** – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III. Analizę wyników przeprowadzono na podstawie:
 - publikacji *Armstrong 2019*; *Stenzl 2020*, *Azad 2021*, *Iguchi 2021*;
 - dokumentu dostarczonego przez Wnioskodawcę (*Dane od Wnioskodawcy*);
 - abstraktów konferencyjnych – *ab. konf. Stenzl 2019a*, *ab. konf. Shore 2020*, *ab. konf. Shore 2020a*; *ab. konf. Armstrong 2021*, *ab. konf. ESMO 2021*;
- **ENZAMET** – badanie randomizowane, otwarte, fazy III. Analizę wykonano w oparciu o:
 - publikacje *Davis 2019*, *Stockler 2022*;
 - dokumentu dostarczonego przez Wnioskodawcę (*Dane od Wnioskodawcy*);
- **Vaishampayan 2021** – badanie randomizowane, otwarte, fazy III.

Dodatkowo w domenie publicznej odnaleziono protokoły włączonych badań, które posłużyły do opisu i oceny ich metodyki.

W dniu 15 kwietnia 2022 r. w domenie publicznej ukazały się wyniki w formie pełnotekstowej z badania *ARCHES* dla analizy finalnej (data odcięcia 28.05.2021 r.). W ramach aktualizacji analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 wyniki dla ww. daty odcięcia zostały uzupełnione w oparciu o abstrakty konferencyjne (*ab. konf. ESMO 2021* oraz *ab. konf. Armstrong 2021*). Wyniki zawarte w materiałach konferencyjnych są zbieżne z wynikami opublikowanymi w publikacji pełnotekstowej. W Rozdziale 5 przedstawiono opis kluczowych wyników z publikacji *Armstrong 2022*, których nie przedstawiono w materiałach konferencyjnych.

Charakterystyka chorych z powyższych badań jest zgodna w zakresie kluczowych kryteriów włączenia i wykluczenia określonych w proponowanym programie lekowym. Wyniki analizy przedstawionej w ramach raportu można zatem odnieść do populacji docelowej, która będzie leczona w programie lekowym.

We wskazanych badaniach chorzy w grupie badanej stosowali enzalutamid w skojarzeniu z ADT. W badaniu *ARCHES* chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT+PLC. Z kolei w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali ADT w skojarzeniu z NSAA, przy czym w badaniu *ENZAMET* terapia NSAA obejmowała bikalutamid, nilutamid lub flutamid, a w badaniu *Vaishampayan 2021* wyłącznie bikalutamid.

W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC. Zgodnie z tym twierdzeniem w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* porównywano skuteczność ENZ+ADT vs ADT. Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT + NSAA [Chen 2020, Marchioni 2020]. Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się być zasadne. W celu zachowania spójności oznaczeń w raporcie grupę kontrolną z badań *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* opisywano jako ADT.

Zgodnie z powyższym we wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 1 substancji wskazanej jako komparator w rozpatrywanej populacji chorych tj. ADT. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ENZ względem pozostałych wskazanych w analizie dla tej populacji docelowej komparatorów tj. docetakselu i radioterapii.

W celu wykonania porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ względem pozostałych komparatorów wykonano NMA.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.8.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla enzalutamidu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ARCHES	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Analiza śródkresowa: 14,4 mies. Analiza finalna: 44,6 mies.	Dorośli mężczyźni z potwierdzonym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).	Grupa badana: N=574 Grupa kontrolna: N=576	ENZ+ADT ENZ 160 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z ADT.	PLC+ADT PLC p.o. w skojarzeniu z ADT.
						<p>Leczenie wspomagające: podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (nie wymagające przerwania leczenia ENZ) następującymi, ale nie ograniczonymi do wymienionych terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> transfuzja krwi oraz czynnik wzrostu zgodnie ze standardem leczenia; steroidy (stosowane we wskazaniu innym niż rak prostaty) zgodnie ze standardem leczenia; leki przeciwbólowe zgodnie ze standardem leczenia; paliatywna radioterapia, w tym radioterapia z pól zewnętrznych lub systemowa terapia z wykorzystaniem radionuklidów – samaru lub strontu); terapia szczepionkowa, która uzyskała autoryzację rynkową i która nie jest 	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>wskazana w leczeniu raka prostaty;</p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywne leczenie chirurgiczne w leczeniu zdarzeń kostnych; leczenie hormonalne w leczeniu powikłań analogami LHRH było dozwolone za zgodą monitoramedycznego. <p>Chorzy kontynuowali terapię ADT, obustronną orchiektomią, agonistą lub antagonistą LHRH podczas trwania badania. Ponadto flutamid, bicalutmid lub nilutamid były dozwolone, jeśli były podawane jednocześnie z agonistą lub antagonistą LHRH, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.</p>	
ENZAMET	<p>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	34 mies.	Dorośli mężczyźni z potwierdzonym gruczolakiem prostaty z przerzutami.	<p>Grupa badana: N=563</p> <p>Grupa kontrolna: N=562</p>	<p>ENZ+ADT</p> <p>ENZ 160 mg (4 kapsułki) raz dziennie, podawany do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p>	<p>NSAA+ADT</p> <p>O wyborze NSAA decydował lekarz, obejmowało ono bicalutamid 50 mg dziennie, nilutamid 150 mg dziennie lub flutamid 250 mg trzy razy dziennie.</p>
<p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową</p>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>(LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego. LHRH podawano zgodnie z ChPL. Terapie LHRH obejmowały m.in: goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę i degarelik. Preferowane było stosowanie preparatu depot co 3 mies. W przypadku gdy zamiast LHRH lekarz prowadzący zalecił kastrację chirurgiczną z obustronną orchidektomią, to należało ją wykonać mniej niż 12 tygodni przed randomizacją lub 7 dni po randomizacji.</p> <p>Leczenie wspomagające obejmowało również leczenie standardowe w profilaktyce osteoporozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> węglan wapnia w dawce co najmniej 500 mg p.o. dziennie (np. Caltrate™, Tums™); witamina D, poprzez doustne podanie dowolnej multivitaminy zawierającej co najmniej 400 j.m. witaminy D. 	
<i>Vaishampayan 2021</i>	<p>Badanie randomizowane, otwarte</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)</p>	<p>Analiza OS: 39,0 (0,4; 60,7) mies.</p> <p>Analiza TPSA: 8,6 (0,2; 48,1) mies.</p>	<p>Dorośli mężczyźni z potwierdzonym hormonowrażliwym rakiem prostaty z przerzutami.</p>	<p>Grupa badana: N=36</p> <p>Grupa kontrolna: N=35</p>	<p><u>ENZ+ADT</u></p> <p>ENZ p.o. raz dziennie. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby</p>	<p><u>NSAA+ADT</u></p> <p>Bikalutamid p.o. raz dziennie. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						lub niedopuszczalnej toksyczności.	lub niedopuszczalnej toksyczności.
						<p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy stosowali analogi LHRH (octan leuprolidu, octan gosereliny lub inny preparat zatwierdzony przez FDA) lub zostali poddani orchiektomii. Jeśli chory stosował antyandrogen, należało odstawić go na co najmniej 7 dni przed rejestracją do badania.</p>	

*okres obserwacji dotyczy okresu, dla którego ekstrahowano wyniki

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.3.6.3.2

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Progresja choroby lub zgon	Przeżycie wolne od <u>radiologicznych</u> cech progresji choroby lub zgonu	ARCHES	<p>W badaniu ARCHES parametr rPFS stanowił <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego, obiektywnego dowodu na radiologiczną progresję choroby w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu lub zgonu (w czasie 24-tygodni od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Odcięcie wyników dla zgonów po 24-tygodniach od przerwania leczenia (co odpowiada drugiej, długookresowej wizycie kontrolnej) umożliwiło zachowanie podobnego okresu obserwacji jak w przypadku monitorowania progresji radiologicznej, którą oceniano 2-krotnie w odstępach 12 tygodniowych po przerwaniu leczenia.</p> <p>Radiologiczną progresję choroby definiowano jako wystąpienie progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST v 1.1. lub jako wystąpienie ≥ 2 nowych zmian stwierdzonych na podstawie scytygrafii kości.</p> <p>Zgon definiowano jako zgon bez oznak progresji radiograficznej w czasie 24 tygodni od przerwania leczenia.</p>	<p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im dłuższy PFS PSA tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 [Ocana 2011].</p> <p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego obrazowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Sher 2007]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co najmniej 2 lub 5 ng/ml) wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [Hussain 2009].</p>
	Przeżycie wolne od <u>klinicznych</u> cech progresji choroby lub zgonu	ENZAMET	<p>W badaniu ENZAMET parametr PFS stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych klinicznych dowodów</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie wolne od progresji PSA lub zgonu			<p>progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze, lub do daty ostatniej znanej obserwacji bez progresji klinicznej.</p> <p>Progresję kliniczną zdefiniowano jako progresję określoną na podstawie badań obrazowych zgodnie z kryteriami PCWG2 dla zmian kostnych i kryteriami RECIST v1.1 dla zmian w tkankach miękkich; rozwój objawów związanych z progresją raka lub rozpoczęcie innego leczenia przeciwnowotworowego w celu terapii raka prostaty.</p>		
	ENZAMET	<p>W badaniu <i>ENZAMET</i> parametr PFS-PSA stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji PSA zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji PSA określonej zgodnie z kryteriami PCWG2, progresji klinicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniej znanej daty obserwacji bez progresji PSA.</p> <p>Progresję PSA definiuje się jako wzrost PSA o $\geq 25\%$ oraz wzrost o ≥ 2 ng / ml powyżej najniższej wartości. Wynik należy potwierdzić powtórny PSA wykonanym co najmniej 3 tygodnie później.</p>			
Przeżycie całkowite (OS)	ARCHES	<p>Ocena OS stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>W przypadku braku istotności statystycznej OS dla analizy śródkresowej, ostateczną analizę OS zaplanowano po zaobserwowaniu około 342 zgonów, aby zapewnić odpowiednią liczbę zdarzeń do oceny OS.</p>	<p>Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Im większe prawdopodobieństwo</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii</p>
	ENZAMET	<p>Ocena OS stanowiła <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.</p>	<p>Im większe prawdopodobieństwo</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty, w której ostatnio stwierdzono, że chory żyje.	OS, tym skuteczniejsze leczenie.	przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].
	Vaishampayan 2021	Ocena OS stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Przeżycie całkowite mierzono od daty rejestracji chorego do wystąpienia zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej.		
Progresja PSA	ARCHES	Czas do wystąpienia progresji PSA stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. TTP PSA (ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji, potwierdzonej w kolejnym badaniu. Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 tj. wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o ≥ 2 ng / ml powyżej najniższej wartości, co zostało następnie potwierdzone przez drugą kolejną wartość uzyskaną co najmniej 3 tygodnie później.	Im dłuższy TTP PSA, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018]. Stężenie PSA jest parametrem łatwymierzalnym i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009]. Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].
	Vaishampayan 2021	Czas do wystąpienia progresji PSA stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 tj. wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o ≥ 2 ng / ml powyżej najniższej wartości.		
Odpowiedź PSA	ARCHES	Odpowiedź PSA stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Odpowiedź PSA obliczano jako redukcję względem wartości początkowych stężenia PSA [ng/ml] do uzyskania maksymalnej odpowiedzi PSA na poziomie 50% i 90% (tj. odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie stężenia początkowego PSA o ≥ 50 lub 90%). Dodatkowo, odpowiedź PSA	Im większa częstość występowania odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie. Im dłuższy czas do wystąpienia odpowiedzi PSA, tym	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>definiowano jako redukcję stężenia PSA do wartości niewykrywalnych.</p> <p>W badaniu ARCHES analizę częstość występowania niewykrywalnego poziomu PSA (<0,2 ng/ml) przeprowadzono u chorych z wykrywalnym poziomem PSA (≥0,2 ng/ml) na początku badania.</p> <p>W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pomiarów PSA wykonane przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>W badaniu oceniano także czas do wystąpienia odpowiedzi PSA.</p>	<p>skuteczniejsze leczenie.</p>	
<p>Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1.</p>	<p>Vaishampayan 2021</p> <p>ARCHES ENZAMET</p>	<p>Odpowiedź PSA stanowiła <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy. Odpowiedź PSA zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu PSA ≤4 ng/ml, a następnie jego utrzymywanie się, w czasie 7 miesięcy od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1. w badaniu ARCHES i ENZAMET stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>W badaniu ARCHES i ENZAMET u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; • CR, ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita; • PR, ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa; • SD, ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby; • odpowiedź niemożliwa do oceny. <p>ORR zdefiniowano jako odsetek chorych z mierzalnymi zmianami na początku badania, u których odnotowano pełną (CR) lub częściową</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Interpretacja SD zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p>	<p>Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej.</p> <p>Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych. [Płużański 2014].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		odpowiedź (PR) w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Analiza ta obejmowała wyłącznie chorych z mierzalnymi zmianami tkanek miękkich na początku badania.		
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego	ARCHES	<p>Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (w tym cytotoksycznego i hormonalnego).</p>	Im dłuższy czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>W opinii analityków, konieczność zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego świadczy o progresji choroby i utracie skuteczności dotychczas stosowanych terapii.</p> <p>W związku z powyższym można uznać, iż czas lub częstość zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.</p>
Zdarzenia związane z układem kostnym (SSE)	ARCHES	<p>Czas do wystąpienia pierwszego SSE stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego SSE zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego tj. radioterapii lub operacji kości, klinicznie manifestującego się, patologicznego złamania kości lub kompresji rdzenia kręgowego, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</p>	Im dłuższy czas do wystąpienia pierwszego SSE, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Układ kostny zostaje często zajęty przez przerzuty nowotworowe (nowotwór, który rozprzestrzenia się z jednej części ciała na inne), a nowotwory wywodzące się m.in. z prostaty mają szczególną naturalną tendencję do rozprzestrzeniania się do kości. Spadek jakości życia i ostatecznie zgon są głównie spowodowane powikłaniami kostnymi i ich późniejszym leczeniem. Częste zdarzenia związane z układem kostnym obejmują patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub operację kości [sRMP Zoledronic acid accord].</p> <p>Powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, związane z pogorszeniem jakości życia i zwiększonymi kosztami leczenia dla chorego oraz systemu opieki</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					<p>zdrowotnej. Chorzy nieleczeni z przerzutami do kości doświadczają powikłań kostnych średnio co 3-6 miesięcy, przy czym zdarzenia zazwyczaj skupiają się razem i zwiększają częstość występowania w wyniku postępu choroby. Ból związany z przerzutami do kości i inne powikłania kostne są związane ze skróceniem czasu przeżycia całkowitego (OS) między innymi w raku prostaty. [Hussain 2019].</p> <p>W związku z powyższym punkt końcowy dot. zdarzeń związanych z układem kostnym należy uznać za istotny klinicznie.</p>
Oporność na kastrację		ARCHES	<p>Czas do wystąpienia oporności na kastrację stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do wystąpienia oporności na kastrację zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, progresji PSA, objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) wraz z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</p>	Im dłuższy czas do wystąpienia oporności na kastrację, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Retrospektywna analiza chorych na mHNPc stosujących ADT, docetaksel lub leki ukierunkowane na szlak receptora androgenowego nowej generacji wykazała, że czas do wystąpienia oporności na kastrację jest znaczącym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do OS [ab. konf. Tokui 2020].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p>
Jakość życia	Zmiana wyniku względem wartości początkowych	ARCHES ENZAMET	<p>Ocena jakości życia w badaniach ARCHES oraz ENZAMET stanowiły <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Do oceny jakości życia zastosowane różne parametry wymienione poniżej. W ocenie tych parametrów zastosowane różne kwestionariusze/skale jakości życia tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 został opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera pytania dot. oceny wpływu objawów ze strony 	Dodatnia zmiana wg BPI-SF i EORTC QLQ-PR25 w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na pogorszenie objawów. Im większa zmiana dodatnia tym niższa skuteczność leczenia.	<p>Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem jest klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Dla skali FACT-P wartość MCID dla poszczególnych domen wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity wynik w skali FACT-P: 6-10 pkt; Całkowity wynik w skali FACT-G : 5-9 pkt;

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>układu moczowego (osiem pozycji), objawów jelitowych (cztery pozycje) i objawów związanych z leczeniem hormonalnym (sześć pozycji) w ciągu ostatniego tygodnia. Każda pozycja w podskali jest oceniana w zakresie od 1 do 4 (1 – brak; 4 – bardzo duży), gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ objawów na chorych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kwestionariusz FACT-P</u> jest wielowymiarowym, samodzielnie wypełnianym przez chorych instrumentem, zaprojektowanym specjalnie dla chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera 27 głównych pozycji, pozwalających na ocenę funkcjonowania chorych w obrębie 4 domen w czasie poprzedzających 7 dni: fizycznej, społeczno-rodzinnej, emocjonalnej i życia codziennym. Kwestionariusz zawiera dodatkowo 12 pozycji, umożliwiających ocenę dolegliwości związanych z chorobą. Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4 (skala Likerta). Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych domen oraz dla całego kwestionariusza łącznie w celu oceny ogólnej jakości życia. Wynik ogółem zawierał się w przedziale 0-156 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia; • <u>skala BPI-SF</u> (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu). Jest to zwalidowany, 9-elementowy kwestionariusz, powszechnie stosowany do oceny nasilenia bólu i jego wpływu na funkcjonowanie chorych. Pytania 3., 4., 5. i 6. oceniają najgorszy ból (punkt 3.), najmniejszy ból (punkt 4.) i średni ból (punkt 5.) w ciągu ostatnich 24 godzin i ból obecny (punkt 6.), w skali od 0 (brak bólu) do 10 (ból tak zły, jak można sobie wyobrazić). Indywidualne wyniki chorych wykorzystano do obliczenia złożonego wyniku oceniającego nasilenie bólu (tj. średni wynik z czterech 	<p>Dodatnia zmiana wg FACT-P i EQ-VAS w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę objawów. Im większa zmiana dodatnia tym większa skuteczność leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik wyników badań: 5-9 pkt; • Samopoczucie fizyczne: 2-3 pkt; • Samopoczucie społeczne/rodzinne: 2-3 pkt; • Samopoczucie emocjonalne: 2-3 pkt • Samopoczucie związane z funkcjonowaniem: 2-3 pkt; • Podskala dla raka prostaty: 2-3 pkt • Podskala dla raka prostaty – ocena bólu: 1-2 pkt. <p>Dla skali BPI-SF wartość MCID dla poszczególnych domen wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najgorszy ból (punkt 3.): wzrost o $\geq 30\%$ i ≥ 2 pkt. względem wartości początkowych; • Nasilenie bólu: wzrost o $\geq 30\%$ i ≥ 2 pkt. względem wartości początkowych; • Wpływ bólu na życie: wzrost o $\geq 30\%$ lub ≥ 1 pkt. względem wartości początkowych. <p>Dla skali EQ-5D-5L VAS MCID wynosi 7-10 pkt.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>powyższych elementów). Wynik dot. wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie ocenia stopień, w jakim ból zakłóca codzienne czynności, od 0 (brak zakłóceń) do 10 (całkowicie zakłóca), i jest średnią z siedmiu wyników: ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, praca, relacje z innymi ludźmi, sen i radość;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>skala EQ-VAS</u> (ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L) stanowi wystandaryzowany kwestionariusz służący do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. Chorzy oceniają swój obecny stan zdrowia w skali pionowej od 0 (najgorszy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia). 		
		ARCHES	<p>Punkty końcowe związane z oceną jakości życia wg EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF, EQ-VAS stanowiły <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>ARCHES</i> oceniono średnią zmianę wyniku wg EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF, EQ-VAS. Dodatkowo analizowano również częstotść zmian, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie wyniku względem wartości początkowych, • poprawa wyniku względem wartości początkowych, • brak zmian. 		
	Pogorszenie jakości życia	ARCHES	<p>Pogorszenie jakości życia stanowiło <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako 10-punktowy spadek całkowitego wyniku FACT-P w stosunku do wartości wyjściowej.</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia jakości życia tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Czas do pogorszenia jakości życia zdefiniowano jako czas od randomizacji do 10-punktowego spadku całkowitego wyniku FACT-P.		
	Czas do pierwszego pogorszenia (TTFD)/czas do pierwszego potwierdzonego o pogorszenia (TTFCD) wyniku	ARCHES	<p>Czas do pierwszego pogorszenia wyniku stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>W ramach czasu do pierwszego pogorszenia wyniku oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFD)</u> wyniku zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o ≥ 1 wartość progową określoną jako MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) w porównaniu z wartością początkową; • <u>czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFCD)</u> wyniku zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o ≥ 1 wartość progową określoną jako MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) w porównaniu z wartością początkową i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu. <p>Chorzy, u których nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia wyniku przed zakończeniem obserwacji, progresji radiologicznej lub zgonu (jeśli progresja nie nastąpiła przed zgonem) zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny.</p>	Im dłuższy czas do pierwszego pogorszenia (TTFD) lub czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (TTFCD) wyniku tym skuteczniejsze leczenie.	
	Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego	ARCHES	<p>Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego definiuje się jako czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia się objawów wg QLQ-PR25. Z kolei pogorszenie się objawów ze strony</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Grupa robocza ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG) rekomenduje ocenę objawów związanych z układem moczowym w badaniach klinicznych, w tym ocenę nietrzymania moczu, niedrożności i

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			układu moczowego określono jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33).		podrażnienia dróg moczowych [Chen 2014]. Objawy towarzyszące rozwojowi raka prostaty tj. symptomy związane z układem moczowo-płciowym wpływają na jakość życia chorych. W związku z powyższym można uznać, że czas do pogorszenia się objawów ze strony układu moczowego jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Progresja bólu		ARCHES	Czas do progresji bólu stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Czas do progresji bólu definiowano jako czas od randomizacji do wzrostu wyniku o $\geq 30\%$ w podskali dot. nasilenia bólu względem wartości początkowej. Progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ w porównaniu ze średnią wartością początkową wg BPI-SF.	Im dłuższy czas do progresji bólu, tym skuteczniejsze leczenie.	Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [Berthold 2008], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie. Dla skali BPI-SF wartość MCID dla poszczególnych domen wynosi: <ul style="list-style-type: none"> Najgorszy ból (punkt 3.): wzrost o $\geq 30\%$ i ≥ 2 pkt. względem wartości początkowych; Nasilenie bólu: wzrost o $\geq 30\%$ i ≥ 2 pkt. względem wartości początkowych; Wpływ bólu na życie: wzrost o $\geq 30\%$ lub ≥ 1 pkt. względem wartości początkowych.
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo		ARCHES ENZAMET	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); <ul style="list-style-type: none"> 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> 5. – śmiertelny. 	<p>stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; łagodne. 		

3.6.2.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *ARCHES* wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie. Podobnie oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych, gdyż w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem i raportowaniem również oceniono jako niskie, gdyż przedstawiono informacje na temat utraty chorych z badania, a także nie określono żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* wynikające z selekcji oceniano jako niskie. Ze względu na brak zaślepienia w badaniach ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych określono jako wysokie. Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem, raportowaniem i innymi rodzajami błędów oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ARCHES i ENZAMET przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie ARCHES	Badanie ENZAMET	Vaishampayan 2021
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorzy zostali zrandomizowani do grup ENZ+PLC i ADT+PLC w stosunku 1:1; randomizację stratyfikowano względem objętości choroby (duża/mala) oraz wcześniejszego stosowania DOC w ramach leczenia raka prostaty (brak/1-5 cykli/6 cykli). Randomizację zaimplementowano przy użyciu technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny; randomizację stratyfikowano w zależności od objętości choroby (duża/mala), planowanej wczesnej terapii DOC (tak/nie), planowanej terapii antyresorpcyjnej kości (tak/nie), wyniku w skali ACE-27 (0-1/2-3) oraz ośrodka badawczego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>W badaniu przeprowadzono randomizację z wykorzystaniem permutowanych bloków o różnych rozmiarach. Randomizację stratyfikowano w zależności od rasy (czarna lub inna) oraz bólu kości (obecny/brak).</p> <p>Lista randomizacyjna została przygotowana wcześniej przez statystyka.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację zaimplementowano przy użyciu technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT). Zgodnie z protokołem badania utajnienie kodu randomizacji wymagało udokumentowania w aktach godziny, daty, numeru podmiotu i powodu uzyskania któregoś z kodów randomizacji. Dozwolone było ubieganie się o utajnienie kodu randomizacji wyłącznie przez badacza lub współbadacza. Chory oraz personel badawczy mogli zostać poinformowani o zastosowanym leczeniu, jedynie w sytuacji nagłego wypadku medycznego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>W badaniu przeprowadzono randomizację z wykorzystaniem permutowanych bloków o różnych rozmiarach. Lista randomizacyjna została przygotowana wcześniej przez statystyka.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla	<p>Zaślepienie podwójne; chorzy, badacz, zespół zarządzający badaniem, personel kliniczny oraz sponsor zostali zaślepieni.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Brak zaślepienia</p> <p>Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.</p>	<p>Brak zaślepienia</p> <p>Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.</p>

Domena	Badanie ARCHES	Badanie ENZAMET	Vaishampayan 2021
każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)			
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, badacz, zespół zarządzający badaniem, personel kliniczny oraz sponsor pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii do momentu zakończenia badania. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Brak zaślepienia. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu	Brak zaślepienia Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)			
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			

Domena	Badanie <i>ARCHES</i>	Badanie <i>ENZAMET</i>	<i>Vaishampayan 2021</i>
Inne źródła błędów	<p>Nie stwierdzono.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie stwierdzono.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie stwierdzono.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>

3.6.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 5 badań randomizowanych, spełniających kryteria włączenia do NMA. Do analizy włączone łącznie 11 publikacji, w tym dla badania:

- **CHAARTED** publikacje *Sweeney 2015*, *Kyriakopoulos 2018* oraz *CHAARTED_protokół*;
- **GETUG AFU-15** publikacje *Gravis 2013*, *Gravis 2016*, *Gravis 2018*;
- **HORRAD** publikację *Boevé 2019*;
- **STAMPEDE-1** publikacje *Clarke 2019* i *James 2016* oraz *STAMPEDE_protokół*¹⁸;
- **STAMPEDE-4** publikacja *Parker 2018*.

Populację analizowaną we wszystkich wyżej wymienionych badaniach stanowili mężczyźni z potwierdzonym rakiem prostaty z przerzutami (lub z zaawansowanym rakiem prostaty wysokiego ryzyka w przypadku badania *STAMPEDE-1*). Komparatorem we wszystkich 5 badaniach była terapia deprivacją androgenów (ADT). Interwencją badaną stanowiła radioterapia w skojarzeniu z ADT – w przypadku badań *HORRAD* i *STAMPEDE-4* (metaanalizie poddano jedynie wyniki dotyczące subpopulacji z małą objętością choroby, ze względu na fakt, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia raka gruczołu krokowego, radioterapia jest wskazana jedynie dla chorych z małą objętością choroby). Z kolei w badaniach *CHAARTED*, *GETUG AFU-15* i *STAMPEDE-1* chorzy w grupie badanej stosowali docetaksel w skojarzeniu z ADT (docetaksel w dawce 75 mg/m² pc co 3 tygodnie).

Publikacje *Sweeney 2015* (badanie *CHAARTED*), *Gravis 2018* (badanie *GETUG AFU-15*) oraz *James 2016* (badanie *STAMPEDE-1*) posłużyły wyłącznie do opisu metodyki badań.¹⁹ Ponadto w domenie publicznej odnaleziono protokoły do badań *STAMPEDE* i *CHAARTED*, które również wykorzystano do opisu metodyki.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.9.

¹⁸ *STAMPEDE_protokół* wykorzystane również przy opisie badania *STAMPEDE-4*

¹⁹ Powody, dla których nie ekstrahowano wyników z wymienionych źródeł przedstawiono w rozdziale poświęconym zasadom ekstrakcji danych tj. Rozdziale 3.8.

Tabela 6.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – porównanie pośrednie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CHAARTED <i>(Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018, CHAARTED_protokół)</i>	Badanie randomizowane, międzynarodowe, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	53,7 mies.	Chorzy z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.	Grupa badana: N=397 Grupa kontrolna: N=393	<u>DOC + ADT</u> ADT + DOC w dawce 75mg/m ² co 3 tyg. przez maksymalnie 6 cykli bez codziennego stosowania prednizonu.	<u>ADT</u>
						Chorzy mogli stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuprorelina, degareliks lub orchidektomii.	
						Leczenie wspomagające: Chorzy stosowali premedykację w postaci 8 mg deksametazonu doustnie 12, 3 i 1 godzinę przed wlewem z DOC. O zastosowaniu NSAA oraz stosowania czynnika wzrostu decydował lekarz prowadzący. Codzienne stosowanie prednizonu nie było wymagane. Chorzy musieli przyjmować co najmniej 500 mg węgla wapnia p.o. i co najmniej 400 j. witaminy D dziennie.	
GETUG AFU-15 <i>(Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018)</i>	Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	Badanie było zaplanowane na 36 miesięcy, najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 83,9 (82,9;	Dorośli mężczyźni z potwierdzonym gruczolakorakiem prostaty z przerzutami.	Grupa badana: N=192 Grupa kontrolna: N=193	<u>DOC + ADT</u> DOC w dawce 75 mg/m ² w 250 cm ³ 5% roztworu glukozy w ciągu godzinnej iniekcji w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu + ADT (które obejmowało orchiectomię lub agonistów LHRH,	<u>ADT</u> ADT obejmowało orchiectomię lub agonistów LHRH lub każdą z tych opcji w skojarzeniu z NSAA)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			84,7) miesiąca.			bądź każdą z tych opcji w połączeniu z NSAA)	
						Leczenie wspomagające: premedykacja w postaci kortykosteroidów w dawce 8 mg deksametazonu lub jego odpowiednika) doustnie wieczorem przed wlewem DOC, w dniu infuzji DOC oraz w dniu następnym.	
HORRAD (Boevé 2019)	Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	47 mies.	Mężczyźni z uprzednio nieleczonym, potwierdzonym gruczolakiem prostaty z przerzutami do kości.	Grupa badana: N=216 Grupa kontrolna: N=216	<u>RT+ADT</u> W czasie 3 mies. od rozpoczęcia randomizacji chorzy z grupy RT+ADT rozpoczęli terapię EBRT. Początkowo przypisana dawka wynosiła 70 Gy w 35 frakcjach po 2Gy przez całkowity czas leczenia wynoszący 7 tygodni. W okresie trwania badania dodano opcjonalny schemat uznawany za biologicznie równoważny i obejmujący schemat dawkowania 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni. <u>ADT</u> Agonista LHRH + NSAA (bicalutamid) przez 4 tyg. w celu	<u>ADT</u> Agonista LHRH + NSAA (bicalutamid) przez 4 tyg. w celu uniknięcia efektu ang. <i>flare</i>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						uniknięcia efektu ang. flare	
						Leczenie wspomagające: b/d	
STAMPEDE-1 (James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE_protokół)	Badanie randomizowane, wieloramienne, otwarte Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: superiority	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	78,2 mies.	Mężczyźni z zaawansowanym rakiem prostaty wysokiego ryzyka lub z przerzutami, bądź z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty z przerzutami.	Grupa badana: N=362 Grupa kontrolna: N=724	DOC + ADT 6 cykli DOC w 75 mg/m ² + długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tyg.	ADT długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tyg.
						Chorzy mogli stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuprorelina, degarelik lub orchidektomię lub estradiol.	
						Leczenie wspomagające: 5 mg prednizolonu dwa razy na dobę przez 18 tyg. leczenia	
STAMPEDE-4 (Parker 2018, STAMPEDE_protokół)	Badanie randomizowane, otwarte, z grupą kontrolną, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: superiority	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	37 mies.	Chorzy z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty bez wcześniejszego radykalnego leczenia, z potwierdzonymi przerzutami.	Grupa badana: N=1032 Grupa kontrolna: N=1029	RT + ADT RT w dawce 36 Gy (przez 6 tygodni po 6 Gy/tydzień) lub 55 Gy (przez 20 dni w dziennych frakcjach po 2,75 Gy przez 4 tygodnie) + ADT (w postaci agonista/antagonista GnRH lub orchidektomia).	ADT ADT (w postaci agonista/antagonista GnRH lub orchidektomia).
						Leczenie wspomagające: DOC był dozwolony jako terapia wspomagająca po zatwierdzeniu go w Wielkiej Brytanii w dniu 17 grudnia 2015 r.. DOC był podawany w sześciu 3-tygodniowych cyklach 75 mg/m ² z/bez prednizolonem w dawce 10 mg/dobę.	

*Mediany okresu obserwacji przedstawiono dla okresów dotyczących ekstrahowanych wyników

3.6.3.1. Punkty końcowe

W ramach metaanalizy sieciowej analizie poddano następujące, kluczowe z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu względem komparatorów punkty końcowe:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR);
- czas do progresji PSA (TPSA).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)	ARCHES	<p>W badaniu ARCHES parametr rPFS stanowił <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego, obiektywnego dowodu na radiologiczną progresję choroby w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu lub zgonu (w czasie 24-tygodni od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Odcięcie wyników dla zgonów po 24-tygodniach od przerwania leczenia (co odpowiada drugiej, długookresowej wizycie kontrolnej) umożliwiło zachowanie podobnego okresu obserwacji jak w przypadku monitorowania progresji radiologicznej, którą oceniano 2-krotnie w odstępach 12 tygodniowych po przerwaniu leczenia.</p> <p>Radiologiczną progresję choroby definiowano jako wystąpienie progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST v 1.1. lub jako wystąpienie ≥ 2 nowych zmian stwierdzonych na podstawie sktygrafii kości.</p> <p>Zgon definiowano jako zgon bez oznak progresji radiograficznej w czasie 24 tygodni od przerwania leczenia.</p>	<p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im dłuższy PFS PSA tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 [Ocana 2011].</p> <p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na rak gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego skanowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Sher 2007]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co</p>
	STAMPEDE-1	<p>W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 definicje przeżycia wolnego od progresji choroby z badania STAMPEDE-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: czas od randomizacji do wystąpienia progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych, progresji przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty; • MPFS: czas od randomizacji do wystąpienia nowych przerzutów, progresji przerzutów już istniejących lub zgonu z powodu raka prostaty. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	STAMPEDE-4	<p>W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 definicje przeżycia wolnego od progresji choroby z badania <i>STAMPEDE-1</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS: czas od randomizacji do wystąpienia progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych, progresji przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty; MPFS: czas od randomizacji do wystąpienia nowych przerzutów, progresji przerzutów już istniejących lub zgonu. 		<p>najmniej 2 lub 5 ng/ml) wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [Hussain 2009].</p>
	GETUG AFU-15	<p>Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiologicznej lub zgonu.</p> <p>Radiograficzną progresję choroby definiowano jako wystąpienie nowej zmiany kostnej lub progresji wg kryterium RECIST. Radiologiczną progresję choroby u chorych wyłącznie ze zmianami kostnymi definiowano jako wystąpienie ≥ 1 nowej zmiany kostnej na podstawie scyntygrafii kości.</p>		
Czas przeżycia całkowitego (OS)	<p>ARCHES ENZAMET Vaishampayan 2021 CHAARTED STAMPEDE-1 STAMPEDE-4 GETUG AFU-15</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p>	<p>Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większe prawdopodobieństwo OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może</p>
	HORRAD	<p>Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od daty diagnozy choroby za pomocą biopsji do wystąpienia zgonu.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				stanowiąc czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].
Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)	ARCHES	Czas do wystąpienia oporności na kastrację zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, progresji PSA, objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) wraz z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.	Im dłuższy czas do wystąpienia oporności na kastrację, tym skuteczniejsze leczenie.	Retrospektywna analiza chorych na mHNPC stosujących ADT, docetaksel lub leki ukierunkowane na szlak receptora androgenowego nowej generacji wykazała, że czas do wystąpienia oporności na kastrację jest znaczącym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do OS [ab. konf. Tokui 2020]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
	CHAARTED	Czas do wystąpienia oporności na kastrację zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia klinicznej lub serologicznej progresji choroby wraz z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Progresję serologiczną definiuje się jako wzrost stężenia PSA ponad 50% ponad nadir PSA, przy czym punkt odniesienia stanowi najniższa wartość PSA odnotowana od momentu rozpoczęcia stosowania ADT. Progresję radiologiczną potwierdza się na podstawie dwóch kolejnych wzrostów PSA w odstępie 2-tygodniowym.		
Czas do progresji PSA (TPSA)	ARCHES	Czas do wystąpienia progresji PSA zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji, potwierdzonej w kolejnym badaniu. Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 tj. wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o ≥ 2 ng / ml powyżej najniższej wartości, co zostało następnie potwierdzone przez drugą kolejną wartość uzyskaną co najmniej 3 tygodnie później.	Im dłuższy TTP PSA, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018]. Stężenie PSA jest parametrem łatwymierzalnym i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009].
	Vaishampayan 2021	Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 tj. wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o ≥ 2 ng / ml powyżej najniższej wartości.		
	GETUG AFU-15	Czas do wystąpienia progresji biochemicznej, czyli progresji określonej na podstawie poziomu PSA, zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji biochemicznej lub zgonu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Progresję biochemiczną definiowano jako wzrost o $\geq 50\%$ powyżej nadir, przy minimalnym wzroście o 5 ng/ml u chorych z wcześniej potwierdzoną redukcją poziomu PSA o $\geq 50\%$.</p> <p>Z kolei u chorych bez wcześniejszej redukcji poziomu PSA o 50% progresję biochemiczną definiowano jako wzrost poziomu PSA o $\geq 25\%$ powyżej nadir oraz wzrost o ≥ 5 ng/ml.</p>		<p>Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].</p>

3.6.3.2. Definicje populacji

W ramach metaanalizy sieciowej ocenę punktów końcowych przeprowadzono w następujących populacjach chorych:

- ogólnej (TP, ang. *total population*);
- chorych z dużą objętością choroby (HV, ang. *high volume*);
- chorych z małą objętością choroby (LV, ang. *low volume*);
- chorych wcześniej leczonych miejscowo (PTL, ang. *previous local treatment*).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje poszczególnych populacji.

Tabela 8.
Definicje populacji

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Chorzy z dużą objętością choroby (HV, ang. <i>high volume</i>)	ARCHES CHAARTED STAMPEDE-1 GETUG AFU-15	Dużą objętość choroby zdefiniowano zgodnie z kryteriami CHAARTED tj. jako obecność przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne lub, przy braku zmian trzewnych, występowanie ≥ 4 zmian kostnych, z których co najmniej 1 musi być zlokalizowana w strukturze kostnej poza kręgosłupem i miednicą.
Chorzy z małą objętością choroby (LV, ang. <i>low volume</i>)	CHAARTED STAMPEDE-1 GETUG AFU-15 STAMPEDE-4	Małą objętość choroby zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów CHAARTED.
	HORRAD	W ramach analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym podgrupa chorych z <5 przerzutami do kości odpowiada populacji z małą objętością choroby.
Chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT, ang. <i>previous local therapy</i>)	CHAARTED	Wcześniejsze leczenie miejscowe obejmowało radioterapię w leczeniu pierwotnego guza lub prostatektomię
	ENZAMET	Wcześniejsze leczenie miejscowe obejmowało radioterapię lub prostatektomię.
	ARCHES	Wcześniejsze leczenie miejscowe obejmowało radioterapię lub prostatektomię.
	GETUG AFU-15	Wcześniejsze leczenie miejscowe obejmowało radioterapię w leczeniu pierwotnego guza lub prostatektomię

3.6.3.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych *STAMPEDE-1*, *GETUG AFU-15*, *CHAARTED*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku.

Ryzyko występowania błędów systematycznych w większości włączonych do analizy badań wynikających z selekcji, utajnienie kodu randomizacji, wykluczenia i raportowania określono jako niskie. W badaniach włączonych do porównania pośredniego nie zastosowano zaślepienia, dlatego ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych oceniano jako wysokie.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego wg zaleceń Cochrane

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)
STAMPEDE-1							
GETUG AFU-15							
CHAARTED							
STAMPEDE-4							
HORRAD							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.7. Ocena homogeniczności

Tabele zawierające charakterystyki wszystkich badań włączonych w III etapie wyszukiwania (podczas którego poszukiwano badań do przeprowadzenia NMA) przedstawiono w rozdziałach 12.8 i 12.9.

Homogeniczność badań w zakresie charakterystyki chorych włączanych do analizy oceniono jako średnią. Uwzględnione badania oceniono jako dość dobrze zbalansowane pod względem liczebności grup (za wyjątkiem badania *Vaishampayan 2021*, dotyczącego znacząco mniejszej liczby chorych) oraz wieku chorych. W dwóch badaniach zaobserwowano rozbieżności w zakresie wyniku w skali ECOG=0. W badaniu *Vaishampayan 2021*, odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 był znacznie niższy niż w przypadku pozostałych badań i wyniósł ok. 44% chorych w grupie badanej i ok. 46% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei w badaniu *GETUG AFU-15* chorzy z wynikiem w skali ECOG=0 stanowili ok. 94% chorych w grupie badanej i ok. 91% chorych w grupie kontrolnej. W pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali ECOG=0 stanowili od ok. 70% do ok. 87% chorych w grupie badanej oraz od ok. 69% do ok. 82% chorych w grupie kontrolnej. Większość badań była dobrze zbalansowana pod względem odsetka chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 . Rozbieżności odnotowano w badaniu *GETUG AFU-15* oraz w ramieniu komparatora z badania *Vaishampayan 2021* tj. niższy odsetek chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 niż w pozostałych badaniach. Oceniono również, iż liczebność chorych z dużą objętością choroby zawierała się w zakresie od ok. 41% do ok. 66% (grupa badana) oraz od ok. 44% do 65% (grupa kontrolna). Z kolei w badaniu *Vaishampayan 2021* przedstawiono liczbę chorych z „rozległą chorobą” (ang. *extensive disease*), którą zdefiniowano jako obecność ≥ 4 zmian przerzutowych.

Reasumując powyższe informacje badanie *GETUG AFU-15* obejmowało wyższy odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 oraz niższy odsetek chorych z dużą objętością choroby i wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 , niż w pozostałych badaniach. Powyższe sugeruje, iż chorzy włączeni do badania *GETUG AFU-15* charakteryzowali się lepszym rokowaniem w odniesieniu do czasu przeżycia. Jednakże wnioski przedstawione w publikacji *Gravis 2018*, dotyczące łącznej analizy OS z badań *GETUG AFU-15* oraz *CHAARTED*, wskazują na brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami chorych o dużej i małej objętości choroby w ww. badaniach. Z związku z powyższym zdecydowano o włączenie badania *GETUG AFU-15* do metaanalizy pomimo niższego odsetka chorych o dużej objętości choroby, a także przeprowadzeniu porównania pośredniego w dodatkowym wariancie wykluczającym

to badanie. Z kolei w badaniu *Vaishampayan 2021* pomimo mniejszego odsetka chorych z wynikiem skali Gleasona ≥ 8 , co świadczy o lepszym rokowaniu chorych u większego odsetka chorych stwierdzono gorszy wyniki w zakresie stanu sprawności, który z kolei stanowi czynnik rokowniczy negatywnie wpływający na przeżycie.

Zaobserwowano również rozbieżności w odsetkach chorych poddanych uprzedniej terapii miejscowej, jednak mogą być one skutkiem odmiennych definicji „leczenia miejscowego” raka prostaty zastosowanych w poszczególnych badaniach. Leczenie docetakselem przed rozpoczęciem badania było niedozwolone w większości włączonych do analizy badań. Jedynie badania *ARCHES* i *ENZAMET* dopuszczały rekrutację chorych uprzednio stosujących terapię DOC, w ich przypadku odsetek chorych leczonych docetakselem wahał się od ok. 15% do ok. 18%.

W ramach raportu rozważano również ocenę wyników w wyodrębnionych populacjach ze względu na objętość choroby czy wcześniejsze leczenie miejscowe. Szczegółową charakterystykę definicji podgrup zaprezentowano w Rozdziale 3.6.3.2.

Nie stwierdzono innych znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji, metodyki badań czy definicji punktów końcowych.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 10.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań ARCHES, ENZAMET, Vaishampayan 2021

Cecha		Porównywane badania					
		ARCHES		ENZAMET		Vaishampayan 2021	
Populacja – dane demograficzne	Grupa	ENZ+ADT	PLC+ADT	ENZ+ADT	NSAA+ADT	ENZ+ADT	NSAA+ADT
	Liczba chorych	574	576	563	562	36	35
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	70,0 (46; 92)	70,0 (42; 92)	69,2 (63,2; 74,5)	69,0 (63,6; 74,5)	66 (54; 86)	63 (51; 84)
	Stan sprawności wg ECOG=0, n (%)	448 (78,0)	443 (76,9)	405 (71,9)	405 (72,1)	16 (44,4)	16 (45,7)
	Wynik w skali Gleasona ≥8, n(%)	386 (67,2)	373 (64,8)	335 (59,5)*	321 (57,1)*	23 (63,9)	17 (48,6)
	Duża objętość choroby, n (%)	354 (61,7)	373 (64,8)	291 (51,7)	297 (52,8)	b/d®	b/d®
	Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)	145 (25,3)	161 (28,0)	238 (42,3)	235 (41,8)	b/d	b/d
	Leczenie DOC w wywiadzie, n (%)	103 (17,9)	102 (17,7)	95 (16,9)	83 (14,8)	W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej docetaksel, jednakże zgodnie z kryterium włączenia do badania niedozwolona była uprzednia chemioterapia.	
Metodyka	Randomizacja	Tak		Tak		Tak	
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Brak		Brak	
	Liczba ośrodków	202 ośrodki w 24 krajach w Ameryce Północnej i Łacińskiej, Europie oraz Azji		83 ośrodki w 6 krajach (Australia, Kanada, Irlandia, Nowa Zelandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)		4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	
	Ocena w skali Jadad	5/5		3/5		3/5	
Punkty końcowe		Punkty końcowe uwzględnione w analizie i ich interpretację przedstawiono w rozdziale x.x.					

*wynik w skali Gleasona był nieznany u 13,5% chorych z grupy badanej oraz 13,9% chorych z grupy kontrolnej

**w badaniu stosowano określenie „rozległej choroby” (ang. *extensive disease*) definiowanej jako występowanie ≥ 4 zmian przerzutowych. Chorobę rozległą stwierdzono u 56% chorych z grupy badanej i 49% chorych z grupy kontrolnej

Tabela 11.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *CHAARTED*, *STAMPEDE-1*, *GETUG AFU-15*

Cecha		Porównywane badania					
		<i>CHAARTED</i>		<i>STAMPEDE-1</i>		<i>GETUG AFU-15</i>	
Populacja – dane demograficzne	Grupa	DOC+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT
	Liczba chorych	397	393	362	724	192	193
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	64 (36; 88)	63 (39; 91)	65 (60; 70)	65 (60; 71)	63 (57; 68)	64 (58; 70)
	Stan sprawności wg ECOG=0, n (%)	277 (69,8)	272 (69,2)	270 (74,6)	521 (72,0)	181 (94,3)	176 (91,2)
	Wynik w skali Gleasona ≥ 8 , n(%)	241 (60,7)*	243 (61,8)*	253 (69,9)***	480 (66,3)***	103 (53,6)^^^	113 (58,5)^^^
	Duża objętość choroby, n (%)	263 (66,2)	250 (63,6)	148 (40,9)^	320 (44,2)^	92 (47,9)	91 (47,2)
	Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)	108 (27,2)	106 (27,0)**	15 (4,1)	35 (4,8)	62 (32,3)	46 (23,8)
	Leczenie DOC w wywiadzie, n (%)	W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej docetaksel, jednakże zgodnie z kryterium włączenia do badania niedozwolona była uprzednia chemioterapia w leczeniu adiuwantowym lub neoadiuwantowym.		W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej docetaksel, jednakże zgodnie z kryterium włączenia do badania niedozwolona była uprzednia chemioterapia (za wyjątkiem chorych stosujących DOC w ramach nowego leczenia standardowego).		W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej docetaksel, jednakże zgodnie z kryterium włączenia do badania niedozwolona była uprzednia chemioterapia w leczeniu raka przerzutowego. W przypadku leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego lub w przypadku wzrostu izolowanego PSA, wcześniejsza chemioterapia była dozwolona pod warunkiem, że leczenie zostało przerwane ≥ 12 miesięcy przed włączeniem do badania, nie stwierdzono przerzutów oraz wzrostu PSA.	

Cecha		Porównywane badania		
		CHAARTED	STAMPEDE-1	GETUG AFU-15
Metodyka	Randomizacja	Tak	Tak	Tak
	Zaślepienie	Brak	Brak	Brak
	Liczba ośrodków	b/d	ponad 100 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii	29 ośrodków we Francji oraz 1 ośrodek w Belgii
	Ocena w skali Jadad	3/5	3/5	3/5
Punkty końcowe		Punkty końcowe uwzględnione w analizie i ich interpretację przedstawiono w rozdziale 3.6.3.1		

*wynik w skali Gleasona był nieznany u 9,8% chorych z grupy badanej oraz 11,7% chorych z grupy kontrolnej

**dane dotyczące leczenia miejscowego u 1 (0,3%) chorego nie były znane

***wynik w skali Gleasona był nieznany u 12,2% chorych z grupy badanej i 11,9% chorych z grupy kontrolnej

^objętość choroby nie została oceniona u 24,9% chorych z grupy badanej i 22,9% chorych z grupy kontrolnej

^wynik w skali Gleasona był nieznany dla 2,6% chorych z grupy badanej i 1,0% chorych z grupy kontrolnej

Tabela 12.
Podsumowanie charakterystyki badań STAMPEDE-4 i HORRAD

Cecha		Porównywane badania			
		STAMPEDE-4*		HORRAD*	
Populacja – dane demograficzne	Grupa	RT+ADT	ADT	RT+ADT	ADT
	Liczba chorych	1032	1029	216	216
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	68 (63; 73)	68 (63; 73)	67 (62; 71)	67 (61; 71)
	Stan sprawności wg ECOG=0, n (%)	734 (71,1)	732 (71,1)	187 (86,6)	176 (81,5)
	Wynik w skali Gleasona ≥8, n(%)	810 (78,5)**	820 (79,7)**	142 (65,7)^	144 (66,7)^
	Duża objętość choroby, n (%)	553 (53,6)***	567 (55,1)***	b/d	b/d
	Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)	Kryterium kwalifikacji do badania obejmowało brak wcześniejszego leczenia miejscowego.		Kryterium kwalifikacji do badania obejmowało brak wcześniejszego leczenia raka prostaty.	

Cecha		Porównywane badania	
		STAMPEDE-4*	HORRAD*
	Leczenie DOC w wywiadzie, n (%)	W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej docetaksel. Kryterium wykluczające z badania obejmowało wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty (z wyjątkiem terapii stosowanych w ramach standardowego leczenia.	
Metodyka	Randomizacja	Tak	Tak
	Zaślepienie	Brak	Brak
	Liczba ośrodków	117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii;	28 ośrodków w Holandii
	Ocena w skali Jadad	3/5	3/5
Punkty końcowe		Punkty końcowe uwzględnione w analizie i ich interpretację przedstawiono w rozdziale 3.6.3.1	

*metaanalizie poddano wyniki dotyczące wyłącznie podgrupy chorych o małej objętości choroby

**wynik w skali Gleasona był nieznany u 4,8% chorych z grupy badanej i 3,5% chorych z grupy kontrolnej

***objętości choroby nie została określona u 6,7% chorych z grupy badanej i 5,2% chorych z grupy kontrolnej

^wynik w skali Gleasona był nieznany dla 0,5% chorych z obu grup

3.8. Ekstrakcja danych

3.8.1. Zasady ogólne

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (PK, RD) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Xtandi™]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5.;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.12);
- jako nadrzędne źródło danych dla badań *ARCHES* i *ENZAMET* traktowano publikację pełnotekstową, a następnie *Dane od Wnioskodawcy*. Z kolei dane pochodzące z materiałów konferencyjnych traktowano jako źródło o najmniejszej wiarygodności (w sytuacji rozbieżności wyników pomiędzy abstraktem konferencyjnym a pozostałymi źródłami ekstrahowano wynik ze źródeł nadrzędnych);
- w badaniu *ENZAMET* populacja całkowita obejmowała również chorych, u których zaplanowano jednocześnie stosowanie docetakselu na początku badania. Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną i *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi™*, stosowanie enzalutamidu jest zalecane wyłącznie w skojarzeniu z ADT. W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie docetakselem nie było zaplanowane (ang. *no early docetaxel planned*);
- w ramach raportu metaanalizowano wyłącznie wyniki wyrażone jako *time-to-event*. Odstąpiono od metaanalizy zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia, a także najistotniejszy parametr uwzględniany w metaanalizie danych [Ter Veer 2019];
- do raportu nie włączono analiz *post-hoc*, przy czym zdecydowano o prezentacji wyników dla analizy w podgrupach z głównej publikacji do badania *ARCHES (Armstrong 2019)* oraz badania *Vaishampayan 2021*;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n

(liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;

- istotność statystyczną dla różnicy między grupami (MD) określono na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p -wartości wskazanej przez autorów (jeśli podano);
- w przypadku analizy zdarzeń ekstrahowano częstość zdarzeń i odstąpiono od ekstrakcji całkowitej liczby zdarzeń;
- bezpieczeństwo ekstrahowano wyłącznie dla populacji ogólnej;
- średnią zmianę wyniku wg kwestionariusza jakości życia ekstrahowano dla najdłuższego, dostępnego okresu.

3.8.2. NMA

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

- ekstrahowano wyłącznie parametry HR, które stanowią dane wejściowe do NMA (odstąpiono od ekstrakcji median dla poszczególnych grup terapeutycznych);
- przyjęto założenie, zgodnie z którym jako nadrzędne źródło wyników dla badania *CHAARTED* traktowano publikację z datą odcięcia obejmującą dłuższy okres obserwacji tj. publikację *Kyriakopoulos 2018* (data odcięcia: 23.04.2016 r., mediana okresu obserwacji: 53,7 mies.). To samo podejście zastosowano w przypadku badania *GETUG AFU-15* i jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację *Gravis 2016*. Z kolei wyniki z publikacji *Gravis 2013* dot. krótszej mediany obserwacji ekstrahowano wówczas, gdy zawierały dodatkowe informacje względem publikacji *Gravis 2016*;
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *STAMPEDE-1* traktowano publikację *Clarke 2019*, w której przedstawiono wyniki zaplanowanej, długoterminowej terapii dotyczącej skuteczności dla kohorty M1 (data odcięcia: 07.2018 r.);
- w badaniu *ARCHES* chorych wysokiego ryzyka zdefiniowano zgodnie z kryteriami *LATITUDE* tj. jako chorych spełniających 2 spośród wymienionych kryteriów: wynik w skali Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 zmian kostnych, obecność przerzutów trzewnych. Definicje ang. *high risk* i ang. *high volume* nie są tożsame, co uniemożliwiło wykonania porównania pośredniego dla podgrupy chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka z badania *ARCHES* i chorych nowo zdiagnozowanych z dużą objętością choroby z badania

CHAARTED i *GETUG*. W związku z powyższym w analizie nie zaprezentowano wyników dla populacji nowo zdiagnozowanej wysokiego ryzyka;

- w badaniu *CHAARTED* punkt końcowy PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do nasilenia objawów związanych z przerzutami do kości; progresji wg RECIST 1.1. lub pogorszenia stanu klinicznego z powodu raka gruczołu krokowego w opinii badacza. Podobnie w badaniu *ENZAMET* przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych, klinicznych objawów progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Definicje te nie mogą być uważane za równoważne z definicją przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) stosowaną w innych badaniach, dlatego wyniki progresji klinicznej nie będą wykorzystywane w porównaniu pośrednim;
- w badaniu *STAMPEDE-1* mierzono: FFS – czas od randomizacji do progresji biochemicznej, progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty, PFS – czas od randomizacji do progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty, MPFS – czas od randomizacji to wystąpienia nowych przerzutów, progresji istniejących przerzutów lub zgon z powodu raka prostaty. Definicja FFS nie może być traktowana jako równoważna z rPFS stosowanym w innych badaniach, dlatego wyniki FFS nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim. Z kolei w porównaniu pośrednim wykorzystano zarówno wyniki MPFS jak i PFS. W przypadku badania *STAMPEDE-4* również uwzględniono MPFS i PFS;
- nie uwzględniono wyników przedstawionych zbiorczo dla chorych z przerzutami oraz bez przerzutów np. danych dla populacji wcześniej leczonej miejscowo z badania *STAMPEDE-1* (publikacja *James 2016*);
- zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby, dlatego wyniki z badań porównujących RT vs ADT (badanie *HORRAD* i *STAMPEDE-4*) zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wyników dla populacji o małej objętości choroby;
- przyjęto założenie zgodnie, z którym wyniki z badania *HORRAD*, dla chorych z <5 przerzutami do kości odpowiadają populacji z małą objętością choroby;
- ze względu na różne okresy obserwacji chorych w porównaniu pośrednim nie uwzględniono bezpieczeństwa tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

²⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9.2. NMA

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa.

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne). Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wnioskowania bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

H_i – zdanie deklarujące słusność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedne z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo występowania rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami, upoważnia to do wnioskowania, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

Przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej ENZ z komparatorami w mHSCP włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej charakterystyce w Załączniku (Rozdziały 12.8 i 12.9).

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR);
- czas do progresji PSA (TPSA).

W celu przeprowadzenia NMA z wykorzystaniem metody Bayesa należało zdefiniować rozkłady prawdopodobieństw, aby powiązać dane z odpowiednimi parametrami modeli. Analizę przeprowadzono dla zmiennych ciągłych tj. parametrów HR.

Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

4. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – porównanie bezpośrednie

Analizę skuteczności ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *ARCHES* oraz badań randomizowanych, otwartych *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021*. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- radiologiczna progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- kliniczna progresja choroby lub zgon;
- progresja PSA;
- odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg RECIST;
- pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym;
- oporność na kastrację;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- progresja bólu.

Dla badania *ARCHES* wyniki przedstawiono dla finalnej analizy przeżycia (data odcięcia: 28.05.2021 r.) oraz dla analizy śródkresowej (daty odcięcia: 14.10.2018 r.).

Wyniki badania *ENZAMET* odpowiadają analizie śródkresowej, którą przeprowadzono dla daty odcięcia 28.02.2019 r. (mediana okresu obserwacji: 34 miesiące), a dane z badania *Vaishampayan 2021* odcięto 03.2020 r. (mediana okresu obserwacji dla OS: 39 miesięcy). Należy również zauważyć, że zgodnie z informacją wskazaną przez autorów publikacji *Vaishampayan 2021* ze względu na nieetyczność randomizowania chorych do grupy leczonej bikalutamidem (na którego nieskuteczność wskazują wyniki badania), badanie zostało zamknięte przed osiągnięciem założonej w protokole liczebności próby. Jednocześnie autorzy wskazują, że wpływ tej decyzji na wyniki badania oraz wnioskowanie na ich podstawie, jest minimalny.

W ramach oceny skuteczności ENZ+ADT względem ADT przeprowadzono również analizę w podgrupach uwzględniających różne czynniki, w tym czynniki rokownicze m.in. wiek, stan sprawności wg klasyfikacji ECOG, stężenie PSA, stopień złośliwości nowotworu wg skali Gleasona czy objętość choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Radiologiczna progresja choroby lub zgon

W badaniu *ARCHES* parametr rPFS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego, obiektywnego dowodu na radiologiczną progresję choroby w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu lub zgonu (w czasie 24 tygodni od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Odcięcie wyników dla zgonów po 24 tygodniach od przerwania leczenia (co odpowiada drugiej, długookresowej wizycie kontrolnej) umożliwiło zachowanie podobnego okresu obserwacji jak w przypadku monitorowania progresji radiologicznej, którą oceniano 2-krotnie w odstępach 12-tygodniowych po przerwaniu leczenia.

4.1.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu w badaniu *ARCHES* oceniano w ramach zaplanowanej analizy końcowej dla rPFS. **W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 61%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); p<0,001).** Mediana rPFS w grupie ENZ+ADT nie została osiągnięta, z kolei w grupie PLC+ADT wyniosła 19 miesięcy.

Co istotne, spójne wyniki dot. rPFS wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT, uzyskano także w przypadku analizowanych podgrup wyodrębnionych m.in. ze względu na: wiek, region geograficzny, stan sprawności w skali ECOG, wynik w skali Gleasona, lokalizację przerzutów (za wyjątkiem podgrupy chorych z przerzutami do tkanek miękkich oraz tkanek miękkich +/- kości lub węzłów chłonnych), wartość PSA, objętość choroby, wcześniejsze leczenie docetakselem czy wcześniejsze stosowanie ADT/przebyłą orchiectomię.

Wyniki analizy wrażliwości rPFS obejmującej wszystkie zgony (bez oznak progresji radiologicznej) niezależnie od momentu wystąpienia zgonu oraz analizy wrażliwości progresji radiologicznej wg kryterium PCWG2 w ocenie komitetu centralnego, są zgodne z wynikami analizy pierwotnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS	
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
rPFS [mies.]										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	574	19,0 (16,6; 22,2)	576	0,39 (0,30; 0,50)	TAK p<0,001	
		Wiek	<65		b/d	148	b/d	152	0,29 (0,17; 0,47)	TAK
			≥65		b/d	426	b/d	424	0,44 (0,33; 0,58)	TAK
		Region geograficzny	Europa		b/d	341	b/d	344	0,42 (0,31; 0,58)	TAK
			Ameryka Północna		b/d	86	b/d	77	0,30 (0,16; 0,57)	TAK
			Reszta świata		b/d	147	b/d	155	0,40 (0,24; 0,66)	TAK
		ECOG w chwili rozpoczęcia badania	0		b/d	448	b/d	443	0,38 (0,29; 0,51)	TAK
			1		b/d	125	b/d	133	0,43 (0,27; 0,70)	TAK
		Wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania	<8		b/d	171	b/d	187	0,42 (0,25; 0,70)	TAK
			≥8		b/d	386	b/d	373	0,36 (0,27; 0,48)	TAK
		PSA w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana		b/d	293	b/d	305	0,38 (0,26; 0,54)	TAK
			>Mediana		b/d	279	b/d	269	0,41 (0,30; 0,58)	TAK
		Objętość choroby	Mała (LV)		b/d	220	b/d	203	0,25 (0,14; 0,46)	TAK
			Duża (HV)		b/d	354	b/d	373	0,43 (0,33; 0,57)	TAK
ARCHES (Armstrong 2019, Azad 2021)		Wcześniejsze leczenie docetakselem		n/o (n/o; n/o)	471	19,02 (16,62; 22,24)	474	0,37 (0,28; 0,49)	TAK	
		Tak		n/o (n/o; n/o)	103	13,96 (12,45; n/o)	102	0,52 (0,30; 0,89)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
ARCHES (Armstrong 2019)		Wcześniejsze stosowanie ADT lub przebyta orchiektomia	Nie	b/d	39	b/d	61	0,19 (0,06; 0,62)	TAK
			Tak	b/d	535	b/d	515	0,41 (0,32; 0,53)	TAK
		Lokalizacja przerzutów w chwili rozpoczęcia badania	Wyłącznie kości	b/d	268	b/d	245	0,33 (0,22; 0,49)	TAK
			Wyłącznie tkanki miękkie	b/d	51	b/d	45	0,42 (0,15; 1,20)	NIE
ARCHES (Dane od Wnioskodawcy)		[REDACTED]		■	■	■	■	■	
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	n/o (n/o; n/o)	118	n/o (14,78; n/o)	122	0,35 (0,19; 0,64)	TAK
			Nie	n/o (n/o; n/o)	456	16,76 (14,06; 22,24)	454	0,40 (0,30; 0,52)	TAK
rPFS [mies.] wg PCWG2 – analiza wrażliwości**									
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		n/o	574	19,4 (b/d)	576	0,39 (0,30; 0,50)	TAK p<0,001
rPFS [mies.] z uwzględnieniem wszystkich zgonów – analiza wrażliwości***									
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		n/o	574	19,0 (b/d)	576	0,39 (0,30; 0,50)	TAK p<0,001

*zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji przedziały ufności nie zostały dopasowane do liczby analizowanych podgrup

**progresja radiologiczna została oceniona przez komitet centralny zgodnie z kryteriami PCWG2

***analiza obejmowała wszystkie zgony (w przypadku braku dowodów na progresję radiologiczną), niezależnie od czasu wystąpienia

4.1.1.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Do momentu daty odcięcia danych w badaniu *ARCHES* (14.10.2018 r.) u 91 (15,9%) chorych z grupy ENZ+ADT oraz u 201 (34,9%) chorych z grupy PLC+ADT odnotowano zdarzenia oceniane w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. radiologiczną progresję choroby lub zgon w czasie 24 tygodni od przerywania leczenia bez oznak progresji radiologicznej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę grupy badanej.

Jak wskazują autorzy badania efekt terapeutyczny enzalutamidu oceniany w analizie w podgrupach jest spójny. Wyniki analiz świadczą o istotnie statystycznie mniejszym ryzyku progresji choroby lub zgonu we wszystkich analizowanych podgrupach.

W populacji ogólnej progresja radiograficzna występowała istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy badanej (13,8% chorych) niż z grupy kontrolnej (32,6% chorych). Z kolei częstość występowania zgonów w czasie 24-tygodni od przerywania leczenia bez oznak progresji radiologicznej, była zbliżona w obydwu grupach (2,1% vs 2,3%). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*	
				n (%)	N	n (%)	N					
Częstość występowania progresji radiologicznej lub zgonu												
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Progresja radiologiczna lub zgon w czasie 24 tygodni od przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej	Ogółem		91 (15,9)	574	201 (34,9)	576	0,35 (0,27; 0,47)	-0,19 (-0,24; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
			Wiek	<65	21 (14,2)	148	58 (38,2)	152	0,27 (0,15; 0,47)	-0,24 (-0,34; -0,14)	5 (3; 8)	TAK
				≥65	70 (16,4)	426	143 (33,7)	424	0,39 (0,28; 0,54)	-0,17 (-0,23; -0,12)	6 (5; 9)	TAK
			Region geograficzny	Europa	55 (16,1)	341	122 (35,5)	344	0,35 (0,24; 0,50)	-0,19 (-0,26; -0,13)	6 (4; 8)	TAK
				Ameryka Północna	14 (16,3)	86	29 (37,7)	77	0,32 (0,15; 0,67)	-0,21 (-0,35; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
				Reszta świata	22 (15,0)	147	50 (32,3)	155	0,37 (0,21; 0,65)	-0,17 (-0,27; -0,08)	6 (4; 13)	TAK
			ECOG w chwili rozpoczęcia badania	0	67 (15,0)	448	146 (33,0)	443	0,36 (0,26; 0,50)	-0,18 (-0,23; -0,13)	6 (5; 8)	TAK
				1	24 (19,2)	125	55 (41,4)	133	0,34 (0,19; 0,59)	-0,22 (-0,33; -0,11)	5 (4; 10)	TAK
			Wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania	<8	21 (12,3)	171	47 (25,1)	187	0,42 (0,24; 0,73)	-0,13 (-0,21; -0,05)	8 (5; 20)	TAK
				≥8	65 (16,8)	386	151 (40,5)	373	0,30 (0,21; 0,42)	-0,24 (-0,30; -0,17)	5 (4; 6)	TAK
			PSA w chwili rozpoczęcia badania	≤Mediana	41 (14,0)	293	96 (31,5)	305	0,35 (0,24; 0,53)	-0,17 (-0,24; -0,11)	6 (5; 10)	TAK
				>Mediana	50 (17,9)	279	104 (38,7)	269	0,35 (0,23; 0,51)	-0,21 (-0,28; -0,13)	5 (4; 8)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Objętość choroby	Duża (HV)	14 (6,4)	220	47 (23,2)	203	0,23 (0,12; 0,42)	-0,17 (-0,23; -0,10)	6 (5; 10)	TAK
			Mała (LV)	77 (21,8)	354	154 (41,3)	373	0,40 (0,29; 0,55)	-0,20 (-0,26; -0,13)	5 (4; 8)	TAK
		Wcześniejsze leczenie docetakselem	Nie	70 (14,9)	471	166 (35,0)	474	0,32 (0,24; 0,44)	-0,20 (-0,26; -0,15)	5 (4; 7)	TAK
			Tak	21 (20,4)	103	35 (34,3)	102	0,49 (0,26; 0,92)	-0,14 (-0,26; -0,02)	8 (4; 50)	TAK
		Wcześniejsze stosowanie ADT lub orchiektomia	Nie	3 (7,7)	39	22 (36,1)	61	0,15 (0,04; 0,54)	-0,28 (-0,43; -0,14)	4 (3; 8)	TAK
			Tak	88 (16,4)	535	179 (34,8)	515	0,37 (0,28; 0,49)	-0,18 (-0,23; -0,13)	6 (5; 8)	TAK
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	15 (12,7)	118	36 (29,5)	122	0,35 (0,18; 0,68)	-0,17 (-0,27; -0,07)	6 (4; 15)	TAK
			Nie	76 (16,7)	456	165 (36,3)	454	0,35 (0,26; 0,48)	-0,20 (-0,25; -0,14)	5 (4; 8)	TAK
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zgon	W czasie 24-tygodni od przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej	12 (2,1)	574	13 (2,3)	576	0,92 (0,42; 2,04)	-0,002 (0,02; 0,02)	n/d	NIE
Częstość występowania progresji radiologicznej											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Progresja radiologiczna	Ogółem	79 (13,8)	574	188 (32,6)	576	0,33 (0,25; 0,44)	-0,19 (-0,24; -0,14)	6 (5; 8)	TAK

*na podstawie obliczeń własnych

4.1.2. Przeżycie całkowite

4.1.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* dla populacji ogólnej wykazała istotną statystycznie redukcję (o 39%) ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,61 (95% CI: 0,51; 0,73)). Istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT uzyskano również dla populacji z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV), wcześniej leczonej miejscowo (PLT) oraz wcześniej leczonej miejscowo z małą objętością choroby (PLT/LV). W przypadku chorych wcześniej leczonych miejscowo z dużą objętością choroby (PLT/HV) wartość parametru HR również dowodzi o przewadze ENZ+ADT nad ADT, jednakże wynik nie był znamieny statystycznie.

Dla populacji ogólnej czas przeżycia całkowitego w badaniu *ARCHES* oceniano w badaniu w ramach analizy finalnej. W żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami była istotna statystycznie (HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,81); $p < 0,0001$). W badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* również odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT. Wartość parametru uzyskana w badaniu *ENZAMET* wyniosła HR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,75), z kolei w badaniu *Vaishampayan 2021* HR=0,31 (95% CI: 0,13; 0,74). Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *Vaishampayan 2021* wyniki dla OS nie były dojrzałe.

Wykresy *forest plot* dla przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano w Załączniku 12.2.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021*

Badanie (publikacja)	OBS ²¹ , mediana	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS [mies.]								
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Ogółem	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (49,74; n/o)	576	0,66 (0,53; 0,81)	TAK p<0,0001
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.		b/d	309	b/d	313	0,53 (0,37; 0,75)	TAK
<i>Vaishampayan 2021</i>	39 mies. Data odcięcia: 03.2020 r.		b/d	36	b/d	35	0,31 (0,13; 0,74)	TAK p=0,002
Metaanaliza badań <i>ARCHES</i> , <i>ENZAMET</i> i <i>Vaishampayan 2021</i>	n/o		n/o	919	n/o	924	0,61 (0,51; 0,73)	TAK
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	b/d	354	b/d	373	0,66 (0,52; 0,83)	TAK
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.		b/d	114	b/d	118	0,65 (0,42; 0,99)	TAK
Metaanaliza badań <i>ARCHES</i> , <i>ENZAMET</i>	n/o		n/o	468	n/o	491	0,66 (0,54; 0,81)	TAK

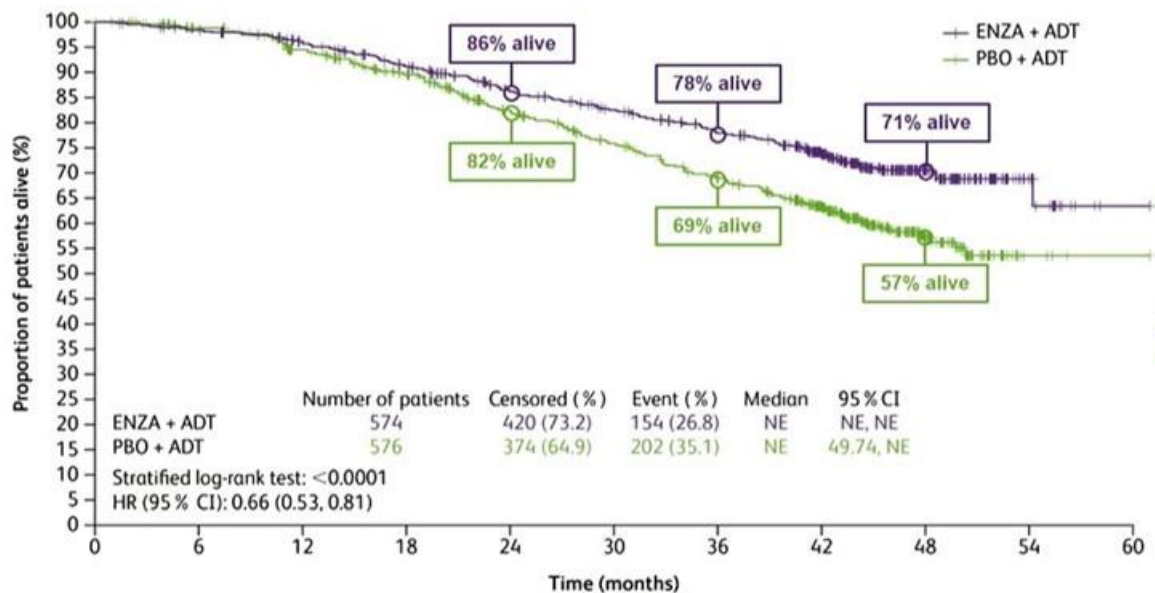
²¹ Dla populacji całkowitej z badania

Badanie (publikacja)	OBS ²¹ , mediana	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	b/d	220	b/d	203	0,66 (0,43; 1,03)	NIE
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.		b/d	195	b/d	195	0,38 (0,21; 0,69)	TAK
Metaanaliza badań <i>ARCHES, ENZAMET</i>	n/o		n/o	415	n/o	398	0,55 (0,38; 0,78)	TAK
<i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■	■■■■■	■	■	■	■	■■■■■	■
<i>ENZAMET</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■		■	■	■	■	■■■■■	■
Metaanaliza badań <i>ARCHES, ENZAMET</i>	■		■	■	■	■	■■■■■	■
<i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■	■■■■■	■	■	■	■	■■■■■	■
<i>ENZAMET</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■		■	■	■	■	■■■■■	■
Metaanaliza badań <i>ARCHES, ENZAMET</i>	■		■	■	■	■	■■■■■	■
<i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■	■■■■■	■	■	■	■	■■■■■	■
<i>ENZAMET</i> (Dane od Wnioskodawcy)	■		■	■	■	■	■■■■■	■
Metaanaliza badań <i>ARCHES, ENZAMET</i>	■		■	■	■	■	■■■■■	■

Badanie (publikacja)	OBS ²¹ , mediana	Populacja	ENZA+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
ARCHES (Dane od Wnioskodawcy)	■	■	■	■	■	■	■	■

Rysunek 3.

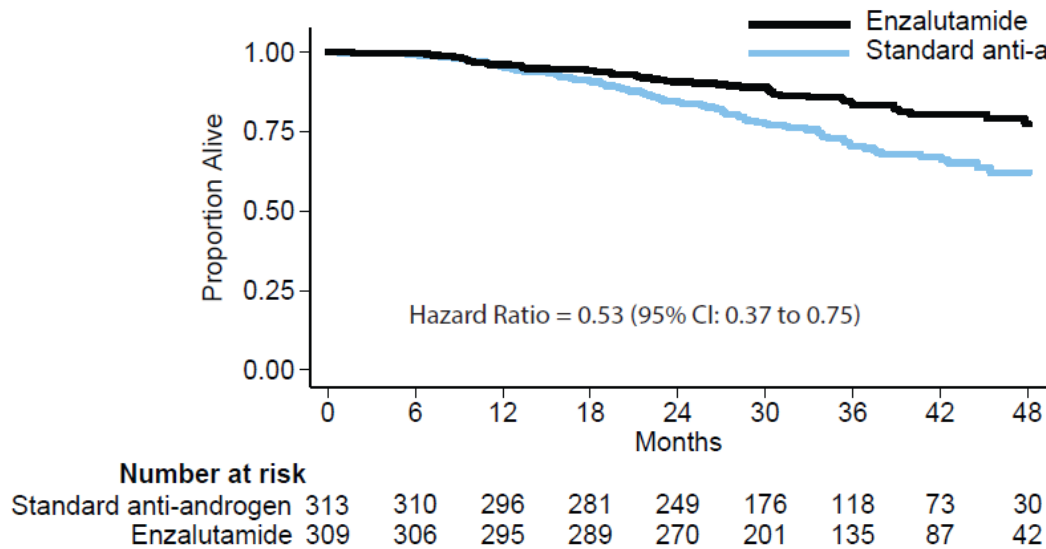
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania ARCHES, populacja całkowita



Źródło: ab. konf. ESMO 2021

Rysunek 4.

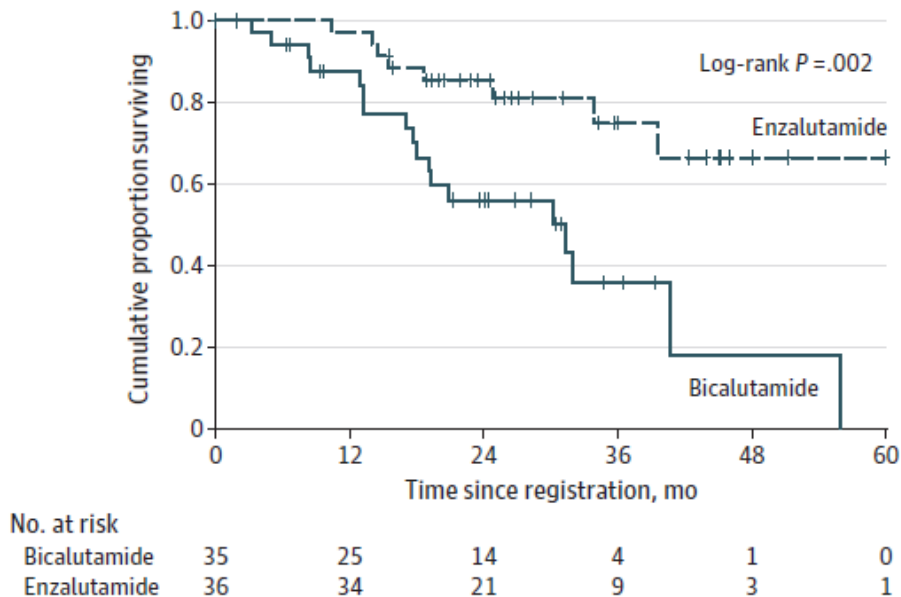
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania ENZAMET, chorzy nie leczeni DOC na początku badania (ang. *no early docetaxel planned*)



Źródło: *ab. konf. Davis 2019*

Rysunek 5.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania Vaishampayan 2021, populacja całkowita



Źródło: *Vaishampayan 2021*

4.1.2.2. Częstość występowania zgonów

W przypadku analizy finalnej dla OS w badaniu *ARCHES*, zgony odnotowano u 26,8% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 35,1% chorych z grupy PLC+ADT. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. W badaniu *ENZAMET* zgon wystąpił u 16,2% chorych w grupie badanej oraz u 28,1% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Ogółem	154 (26,8)	574	202 (35,1)	576	0,68 (0,53; 0,87)	-0,08 (-0,14; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.		50 (16,2)	309	88 (28,1)	313	0,49 (0,33; 0,73)	-0,12 (-0,18; -0,05)	9 (6; 20)	TAK

*na podstawie obliczeń własnych

4.1.2.3. Prawdopodobieństwo OS

Prawdopodobieństwo 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania ENZAMET

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT	
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
<i>ENZAME</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.	Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego OS	0,83 (0,78; 0,87)	309	0,70 (0,64; 0,76)	313
<i>ARCHES</i> (ab. konf. Armstrong 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Prawdopodobieństwo 2-letniego OS	86,19 (b/d)	574	82,35 (b/d)	576
		Prawdopodobieństwo 3-letniego OS	77,88 (b/d)	574	68,95 (b/d)	576
		Prawdopodobieństwo 4-letniego OS	70,61 (b/d)	574	57,01 (b/d)	576

4.1.3. Kliniczna progresja choroby lub zgon

W badaniu *ENZAMET* kliniczna progresja choroby stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych klinicznych dowodów progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze, lub do daty ostatniej znanej obserwacji bez progresji klinicznej. Progresję kliniczną zdefiniowano jako progresję określoną na podstawie badań obrazowych zgodnie z kryteriami PCWG2 dla zmian kostnych i kryteriami RECIST v1.1 dla zmian w tkankach miękkich; rozwój objawów związanych z progresją raka lub rozpoczęcie innego leczenia przeciwnowotworowego w celu terapii raka prostaty.

4.1.3.1. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu

Dla populacji ogólnej w grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka wystąpienia progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT (HR=0,34 (95% CI: 0,26; 0,44); p<0,001).

W populacji z dużą i małą objętością choroby również zaobserwowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 62% (populacja HV) i 72% (populacja LV).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *ENZAMET*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR* (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
cPFS [mies.]								
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. Data odcięcia: 28.02.2019 r.	Ogółem	b/d	309	b/d	313	0,34 (0,26; 0,44)	TAK
		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	b/d	114	b/d	118	0,38 (0,27; 0,55)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)	b/d	195	b/d	195	0,28 (0,18; 0,42)	TAK

4.1.4. Progresja PSA

4.1.4.1. Czas do progresji PSA

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *Vaishampayan 2021* wykazała istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,26) – populacja ogólna.

Wśród chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV) i chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka (NDRH) również zaobserwowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Świadczy o tym redukcja ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT odpowiednio o 78% (populacja HV), 92% (populacja LV) i 83% (populacja NDRH) – wyniki z badania *ARCHES*.

Wykresy *forest plot* dla przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano w Załączniku 12.2.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

4.1.4.2. Częstość występowania progresji PSA

Częstość występowania progresji PSA w badaniu *ARCHES* była istotnie statystycznie większa w grupie ADT w porównaniu z grupą ENZ+ADT (32,8% vs 7,8%).

Wśród chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV), chorych wcześniej leczonych i chorych wcześniej nieleczonych miejscowo również zaobserwowano istotną statystycznie większą częstość występowania progresji PSA w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania progresji PSA											
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		45 (7,8)	574	189 (32,8)	576	0,17 (0,12; 0,25)	-0,25 (-0,29; -0,21)	4 (4; 5)	TAK
		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		40 (11,3)	354	139 (37,3)	373	0,21 (0,15; 0,32)	-0,26 (-0,32; -0,20)	4 (4; 5)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)		5 (2,3)	220	50 (24,6)	203	0,07 (0,03; 0,18)	-0,22 (-0,29; -0,16)	5 (4; 7)	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	5 (4,2)	118	25 (20,5)	122	0,17 (0,06; 0,47)	-0,16 (-0,24; -0,08)	7 (5; 13)	TAK
			Nie	40 (8,8)	456	164 (36,1)	454	0,17 (0,12; 0,25)	-0,27 (-0,32; -0,22)	4 (4; 5)	TAK

4.1.5. Odpowiedź PSA

4.1.5.1. Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA

W badaniu *ARCHES* prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie: redukcji stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$ oraz redukcji PSA do poziomu niewykrywalnego ($< 0,2$ ng/ml) było istotnie statystycznie większe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 3,76 i 5,88 razy większe – populacja całkowita.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS*
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA (redukcja wartości początkowej o ≥50%) [mies.]									
<i>ARCHES (ab. konf. Shore 2020)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		b/d (b/d)	574	b/d (b/d)	576	3,76 (3,20; 4,41)	TAK
<i>ARCHES (ab. konf. Shore 2020a)</i>	b/d	Objętość choroby	Mała (LV)	b/d	220	b/d	203	3,59 (2,77; 4,65)	TAK
			Duża (HV)	b/d	354	b/d	373	3,89 (3,17; 4,77)	TAK
Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA (redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego); [mies.]									
<i>ARCHES (ab. konf. Shore 2020)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		b/d (b/d)	511	b/d (b/d)	506	5,88 (4,64; 7,45)	TAK
<i>ARCHES (ab. konf. Shore 2020a)</i>	b/d	Objętość choroby	Mała (LV)	b/d	220	b/d	203	4,71 (3,40; 6,53)	TAK
			Duża (HV)	b/d	354	b/d	373	7,82 (5,49; 11,14)	TAK

4.1.5.2. Częstość występowania odpowiedzi PSA

W badaniu *ARCHES* przeprowadzono analizę częstość występowania niewykrywalnego poziomu PSA ($<0,2$ ng/ml) u chorych z wykrywalnym poziomem PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) na początku badania. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pomiarów PSA wykonane przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej. Dla analizy śródkresowej OS niewykrywalny poziom PSA występował częściej w grupie badanej niż kontrolnej (68,1% vs 17,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Odpowiedź PSA (redukcja stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (92,9%) niż kontrolnej (56,8%). Znamienne istotnie statystycznie wyniki uzyskano również w ocenie odpowiedzi PSA definiowanej jako redukcja stężenia początkowego PSA o $\geq 90\%$ (72,8% vs 30,0%).

Niskie wartości NNT uzyskano dla odpowiedzi PSA definiowanej jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ oraz do poziomu niewykrywalnego świadczą o dużej sile interwencji (odpowiednio 3, 3 i 2). Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, iż wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem.

W badaniu *Vaishampayan 2021* oceniano częstość występowania odpowiedzi zdefiniowanej jako osiągnięcie poziomu PSA ≤ 4 ng/ml, a następnie jego utrzymywanie się w czasie 7 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Dla populacji ogólnej jak i wszystkich analizowanych populacji częstość występowania odpowiedzi PSA w grupie ENZ+ADT była wyższa niż w grupie ADT. Różnicę istotną statystycznie odnotowano m.in. w przypadku chorych ogółem, w wieku <70 lat, rasy czarnej, z brakiem bólu kości, wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 oraz <8 , z lokalizacją przerzutów w obrębie węzłów chłonnych i wyłącznie w obrębie kości, wynikiem w skali ECOG=1.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 50\%$)											
<i>ARCHES (ab. konf. Stenzl 2019a)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		533 (92,9)	574	327 (56,8)	576	9,90 (6,92; 14,16)	0,36 (0,32; 0,41)	3 (3; 4)	TAK
Odpowiedź PSA (redukcja wartości początkowej o $\geq 90\%$)											
<i>ARCHE (ab. konf. Stenzl 2019a)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		418 (72,8)	574	173 (30,0)	576	6,24 (4,83; 8,06)	0,43 (0,38; 0,48)	3 (3; 3)	TAK
Odpowiedź PSA – redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego (<0,2 ng/ml)											
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		348 (68,1)	511	89 (17,6)	506	10,00 (7,45; 13,43)	0,51 (0,45; 0,56)	2 (2; 3)	TAK
<i>ARCHES (Azad 2021)</i>		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		200 (56,5)	354	37 (9,9)	373	11,79 (7,91; 17,58)	0,47 (0,41; 0,53)	3 (2; 3)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)		148 (67,3)	220	52 (25,6)	203	5,97 (3,91; 9,11)	0,42 (0,33; 0,50)	3 (2; 4)	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	77 (65,3)	118	48 (39,3)	122	2,90 (1,71; 4,89)	0,26 (0,14; 0,38)	4 (3; 8)	TAK
Nie	271 (59,4)		456	41 (9,0)	454	14,76 (10,18; 21,39)	0,50 (0,45; 0,56)	2 (2; 3)	TAK		
Odpowiedź PSA (PSA ≤ 4 ng/ml) w 7 mies.**											
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d Data odcięcia: 03.2020 r.	Ogółem		30 (93,8)	32	17 (65,4)	26	7,94 (1,53; 41,09)	0,28 (0,08; 0,48)	4 (3; 13)	TAK
		Wiek	<70	18 (94,7)	19	9 (60,0)	15	12,00 (1,25; 115,36)	0,35 (0,08; 0,61)	3 (2; 13)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥70	12 (92,3)	13	8 (72,7)	11	4,50 (0,39; 51,30)	0,20 (-0,10; 0,50)	n/d	NIE
		Rasa czarna	Tak	13 (92,9)	14	5 (41,7)	12	18,20 (1,76; 188,07)	0,51 (0,20; 0,82)	2 (2; 5)	TAK
			Nie	17 (94,4)	18	12 (85,7)	14	2,83 (0,23; 34,92)	0,09 (-0,12; 0,30)	n/d	NIE
		Ból kości	Tak	9 (81,8)	11	4 (44,4)	9	5,63 (0,75; 42,36)	0,37 (-0,02; 0,77)	n/d	NIE
			Nie	21 (100,0)	21	13 (76,5)	17	14,33 (0,71; 287,88)	0,24 (0,03; 0,44)	5 (3; 34)	TAK
		Wynik w skali Gleasona	≥8	21 (91,3)	23	11 (64,7)	17	5,73 (0,99; 33,25)	0,27 (0,01; 0,52)	4 (2; 100)	TAK
			<8	7 (100,0)	7	5 (62,5)	8	9,55 (0,40; 225,19)	0,38 (0,02; 0,73)	3 (2; 50)	TAK
		Lokalizacja przerzutów	Tkanki miękkie	1 (100,0)	1	2 (100,0)	2	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,73; 0,73)	n/d	NIE
			Węzły chłonne	11 (100,0)	11	7 (63,6)	11	13,80 (0,65; 295,25)	0,36 (0,07; 0,66)	3 (2; 15)	TAK
			Wyłącznie kości	15 (88,2)	17	4 (50,0)	8	7,50 (0,99; 56,78)	0,38 (0,004; 0,76)	3 (2; 250)	TAK
			Inna	3 (100,0)	3	4 (80,0)	5	2,33 (0,07; 76,67)	0,20 (-0,27; 0,67)	n/d	NIE
		ECOG	0	15 (100,0)	15	10 (83,3)	12	7,38 (0,32; 169,81)	0,17 (-0,06; 0,40)	n/d	NIE
			1	15 (88,2)	17	7 (50,0)	14	7,50 (1,23; 45,81)	0,38 (0,08; 0,69)	3 (2; 13)	TAK
		Poziom ERG	≤Mediana	10 (100,0)	10	9 (75,0)	12	7,74 (0,35; 170,10)	0,25 (-0,02; 0,52)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			>Mediana	11 (100,0)	11	7 (58,3)	12	16,87 (0,81; 351,79)	0,42 (0,13; 0,71)	3 (2; 8)	TAK
			Poziom CXCR4	≤Mediana	10 (100,0)	10	9 (75,0)	12	7,74 (0,35; 170,10)	0,25 (-0,02; 0,52)	n/d
		>Mediana		11 (100,0)	11	7 (58,3)	12	16,87 (0,81; 351,79)	0,42 (0,13; 0,71)	3 (2; 8)	TAK
		Poziom AKR1C3		≤Mediana	10 (100,0)	10	9 (75,0)	12	7,74 (0,35; 170,10)	0,25 (-0,02; 0,52)	n/d
			>Mediana	11 (100,0)	11	7 (58,3)	12	16,87 (0,81; 351,79)	0,42 (0,13; 0,71)	3 (2; 8)	TAK
Odpowiedź PSA (PSA ≤4 ng/ml) w 12 mies.**											
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d Data odcięcia: 03.2020 r.	Ogółem		27 (84,4)	32	9 (34,6)	26	10,20 (2,92; 35,61)	0,50 (0,28; 0,72)	2 (2; 4)	TAK

*na podstawie obliczeń własnych

**spośród 71 chorych włączonych do badania do oceny odpowiedzi PSA włączono 58 chorych, dla których dysponowano wartościami PSA w 7 miesiącu oraz informacją dot. biomarkera

4.1.6. Odpowiedź na leczenie wg RECIST

W badaniu *ARCHES* u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ORR, ang. *objective response rate*; wskaźnik obiektywnej odpowiedzi;
- CR, ang. *complete response*; odpowiedź całkowita;
- PR, ang. *partial response*; odpowiedź częściowa;
- SD, ang. *stable disease*; stabilizacja choroby;
- odpowiedź niemożliwa do oceny.

4.1.6.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *ARCHES* (dla daty odcięcia: 14.10.2018 r.) obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT (83,1% vs 63,7%). Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 36,7% chorych w grupie badanej oraz u 23,1% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei odpowiedź częściową (PR) stwierdzono u 46,7% chorych w grupie badanej i 40,7% chorych w grupie kontrolnej. W tym przypadku nie odnotowano jednak znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)											
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		147 (83,1)	177	116 (63,7)	182	2,79 (1,70; 4,58)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK*** p<0,001
<i>ARCHES (Azad 2021)</i>		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		96 (27,1)	354	83 (22,3)	373	1,30 (0,93; 1,82)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)		51 (23,2)	220	33 (16,3)	203	1,55 (0,96; 2,53)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	13 (11,0)	118	15 (12,3)	122	0,88 (0,40; 1,95)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
Nie	134 (29,4)		456	101 (22,2)	454	1,45 (1,08; 1,96)	0,07 (0,01; 0,13)	15 (8; 100)	TAK		
Odpowiedź całkowita (CR)											
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		65 (36,7)	177	42 (23,1)	182	1,93 (1,22; 3,07)	0,14 (0,04; 0,23)	8 (5; 25)	TAK
Odpowiedź częściowa (PR)											
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		82 (46,3)	177	74 (40,7)	182	1,26 (0,83; 1,91)	0,06 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
Stabilizacja choroby (SD)											
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		17 (9,6)	177	43 (23,6)	182	0,34 (0,19; 0,63)	-0,14 (-0,22; -0,06)	8 (5; 17)^	TAK
Progresa choroby (PD)											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem	7 (4,0)	177	9 (4,9)	182	0,79 (0,29; 2,17)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Odpowiedź niemożliwa do oceny**										
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem	6 (3,4)	177	14 (7,7)	182	0,42 (0,16; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,004)	n/d	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

**chorzy, u których nie przeprowadzono oceny po punkcie początkowym na żadnej wizycie, są zgłaszani w kategorii *nie podlega ocenie*. Analizę przeprowadzono wśród chorych z zamiarem leczenia, którzy mieli mierzalną chorobą tkanek miękkich na początku badania

***wartość podana przez autorów badania

^interpretacja zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD)

4.1.7. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego

4.1.7.1. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego








Dla analizy finalnej z badania *ARCHES* w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)). Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w grupie badanej nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 40,54 mies.

Spójne wyniki dot. czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT uzyskano także w przypadku chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV) oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka (NDHR).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 25.

Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS*	
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.]									
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	Ogółem	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	n/o (n/o; n/o)	574	40,54 (26,25; n/o)	576	0,38 (0,31; 0,48)	TAK	
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	b/d	354	b/d	373	0,27 (0,18; 0,40)	TAK	
	Chorzy z małą objętością choroby (HV)		b/d	220	b/d	203	0,39 (0,18; 0,82)	TAK	
	Wcześniejsze leczenie miejscowe		Tak	b/d	118	b/d	122	0,29 (0,14; 0,58)	TAK
			Nie	b/d	456	b/d	454	0,29 (0,20; 0,43)	TAK
<i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy)									

4.1.7.2. Częstość pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego

Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe w ramach analizy finalnej w badaniu *ARCHES* wyniósł ogółem 22,8% w grupie badanej i 41,0% w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Spośród chorych, którzy rozpoczęli stosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego w grupie ENZ+ADT najczęściej stosowaną terapią był octan abirateronu (u 28,3% chorych) i docetaksel (u 23,9% chorych), z kolei w grupie PLC+ADT był to docetaksel (u 39,1% chorych), octan abirateronu (u 21,1% chorych) i enzalutamid u (21,1% chorych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Częstość pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego												
<i>ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)</i>	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Ogółem		Pierwsze zastosowanie nowego leczenia p-nowotworowego ogółem	131 (22,8)	574	236 (41,0)	576	0,43 (0,33; 0,55)	-0,18 (-0,23; -0,13)	6 (5; 8)	TAK
<i>ARCHES (Azad 2021)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)			36 (10,2)	354	110 (29,5)	373	0,27 (0,18; 0,41)	-0,19 (-0,25; -0,14)	NNT=6 (4; 8)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)			10 (4,5)	220	23 (11,3)	203	0,37 (0,17; 0,80)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)	TAK
		Wcześniej ze leczenia miejscowe	Tak		11 (9,3)	118	31 (25,4)	122	0,30 (0,14; 0,63)	-0,16 (-0,25; -0,07)	NNT=7 (4; 15)	TAK
			Nie		35 (7,7)	456	102 (22,5)	454	0,29 (0,19; 0,43)	-0,15 (-0,19; -0,10)	NNT=7 (6; 10)	TAK
Najczęściej* stosowane nowe terapie przeciwnowotworowe												
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		Docetaksel**	11 (23,9)	46	52 (39,1)	133	0,49 (0,23; 1,05)	-0,15 (-0,30; -0,003)	NNT=7 (4; 334)	TAK
				Octan abirateronu	13 (28,3)	46	28 (21,1)	133	1,48 (0,69; 3,18)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE
				Enzalutamid	4 (8,7)	46	28 (21,1)	133	0,36 (0,12; 1,08)	-0,12 (-0,23; -0,02)	NNT=9 (5; 50)	TAK
				Bikalutamid	4 (8,7)	46	12 (9,0)	133	0,96 (0,29; 3,14)	-0,003 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
				Inne leki	14 (30,4)	46	15 (11,3)	133	3,44 (1,51; 7,87)	0,19 (0,05; 0,33)	NNH=5 (3; 20)	TAK

*stosowane u co najmniej 2% chorych w obu grupach

**grupie PLC + ADT 1 chory otrzymywał docetaksel w skojarzeniu z karboplatiną oraz 1 chory otrzymywał docetaksel w skojarzeniu z terapią zaślepioną (terapię tę uwzględniono zarówno w kategorii docetaksel jak i pozostałych kategoriach)

4.1.8. Zdarzenia związane z układem kostnym

4.1.8.1. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia SSE zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego tj. radioterapii lub operacji kości, klinicznie manifestującego się, patologicznego złamania kości lub kompresji rdzenia kręgowego, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

W badaniu *ARCHES* dla populacji ogólnej zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Na podstawie 95% CI dla wartości parametru HR można stwierdzić, że różnica między grupami była istotna statystycznie (HR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,80); p=0,0026)).

Wśród chorych z dużą objętością choroby i małą objętością oraz u chorych niestosujących uprzednio leczenia miejscowego odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną, o czym świadczy redukcja ryzyka progresji PSA odpowiednio o 41%, 75% oraz 44%. Z kolei wśród nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo różnica nie była znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pierwszego SSE [mies.]									
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	574	n/o (n/o; n/o)	576	0,52 (0,33; 0,80)	TAK p=0,0026
<i>ARCHES (Azad 2021)</i>		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		b/d	354	b/d	373	0,59 (0,37; 0,95)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (HV)		b/d	220	b/d	203	0,25 (0,07; 0,91)	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	b/d	118	b/d	122	0,33 (0,10; 1,04)	NIE
Nie			b/d	456	b/d	454	0,56 (0,3; 0,91)	TAK	
<i>ARCHES (Dane od Wnioskodawcy)</i>	[Redacted]		■	■	■	■	[Redacted]	■	

4.1.8.2. Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym

W badaniu *ARCHES* dla populacji ogólnej częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym była istotnie statystycznie większa w grupie ADT niż w grupie ENZ+ADT (9,7% vs 5,4%).

Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy ENZ+ADT odnotowano również w przypadku chorych z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej nieleczonych miejscowo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym											
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		31 (5,4)	574	56 (9,7)	576	0,53 (0,34; 0,84)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		28 (7,9)	354	45 (12,1)	373	0,63 (0,38; 1,03)	-0,04 (-0,08; 0,002)	n/d	NIE
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)		3 (1,4)	220	11 (5,4)	203	0,24 (0,07; 0,88)	-0,04 (-0,08; -0,01)	25 (13; 100)	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	4 (3,4)	118	11 (9,0)	122	0,35 (0,11; 1,15)	-0,06 (-0,12; 0,004)	n/d	NIE
			Nie	27 (5,9)	456	45 (9,9)	454	0,57 (0,35; 0,94)	-0,04 (-0,07; -0,005)	25 (15; 200)	TAK

4.1.9. Oporność na kastrację

4.1.9.1. Czas do wystąpienia oporności na kastrację

Czas do wystąpienia oporności na kastrację zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, progresji PSA, objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) wraz z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.

W badaniu *ARCHES* mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację w populacji ogólnej wyniosła 13,8 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie została osiągnięta. Redukcja ryzyka w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT wyniosła 72%, przy czym różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (HR=0,28 (95% CI: 0,22; 0,36); p<0,001)).

Analiza w populacji chorych z dużą i małą objętością choroby, chorych wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie miejscowe oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka również wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT.

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Czas do wystąpienia oporności na kastrację na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia oporności na kastrację [mies.]								
<i>ARCHE (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem	n/o (n/o; n/o)	574	13,8 (11,3; 16,8)	576	0,28 (0,22; 0,36)	TAK p<0,001
<i>ARCHES (Azad 2021)</i>		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	b/d	354	b/d	373	0,32 (0,24; 0,41)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)	b/d	220	b/d	203	0,18 (0,10; 0,32) ²²	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	b/d	118	b/d	122	0,34 (0,19; 0,60)
Nie			b/d	456	b/d	454	0,27 (0,21; 0,36)	TAK
<i>ARCHES (Dane od Wnioskodawcy)</i>			■	■	■	■	■	

²² W danych od Wnioskodawcy przedstawiono wartość 0,17 (0,09; 0,31)

4.1.9.2. Częstość występowania oporności na kastrację

W badaniu *ARCHES* częstość występowania oporności na kastrację była istotnie statystycznie wyższa w grupie ADT niż w grupie ENZ+ADT dla populacji ogólnej oraz rozważanych podgrup.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania oporności na kastrację na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja		ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania oporności na kastrację											
ARCHES (Azad 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ogółem		92 (16,0)	574	259 (45,0)	576	0,23 (0,18; 0,31)	-0,29 (-0,34; -0,24)	4 (3; 5)	TAK
		Chorzy z dużą objętością choroby (HV)		78 (22,0)	354	198 (53,1)	373	0,25 (0,18; 0,35)	-0,31 (-0,38; -0,24)	4 (3; 5)	TAK
		Chorzy z małą objętością choroby (LV)		14 (6,4)	220	61 (30,0)	203	0,16 (0,09; 0,29)	-0,24 (-0,31; -0,17)	5 (4; 6)	TAK
		Wcześniejsze leczenie miejscowe	Tak	16 (13,6)	118	40 (32,8)	122	0,32 (0,17; 0,62)	-0,19 (-0,30; -0,09)	6 (4; 12)	TAK
			Nie	76 (16,7)	456	219 (48,2)	454	0,21 (0,16; 0,29)	-0,32 (-0,37; -0,26)	4 (3; 4)	TAK

4.1.10. Jakość życia związana ze zdrowiem

4.1.10.1. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *ARCHES* średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania.

Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie PLC+ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,96 (CI:0,81; 1,14); p=0,6548).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 31.

Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P*[mies.]							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	11,3 (11,0; 13,8)	574	11,1 (8,5; 13,8)	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE p=0,6548

*pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako spadek wyniku ogólnego o ≥ 10 pkt. w porównaniu z wartością początkową

4.1.10.2. Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *ARCHES* skojarzenie ENZ z ADT nie ma istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (HR=0,88 (CI:0,72; 1,08); p=0,2165).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.

Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25*[mies.]							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	n/o (19,4; n/o)	574	16,8 (14,1; n/o)	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE p=0,2162

*pogorszenie się objawów ze strony układu moczowego definiuje się jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33)

4.1.10.3. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia

W populacji ogólnej na podstawie badania *ARCHES* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do pierwszego pogorszenia wyniku (TTFD) między grupą ENZ+ADT a grupą PLC+ADT wg EORTC QLQ-PR25 i FACIT-P. W przypadku mediany czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku (TTFCD) różnicę znamioną statystycznie odnotowano w podskali: objawów/funkcjonowania jelit wg EORTC QLQ-PR25 (HR=0,80 (95% CI: 0,65; 0,99), samopoczucia emocjonalnego (HR=0,78 (95% CI: 0,62; 0,97) i samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACIT-P (HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95). Różnice te były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W odniesieniu do skali BPI-SF odnotowano znamioną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną w przypadku oceny najgorszego bólu (HR=0,82 (95% CI: 0,69; 0,98) i nasilenia bólu (HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,97) dla mediany TTFD. Z kolei dla mediany TTFCD w żadnej z podskali różnica między grupami nie była znamioną statystycznie.

Mediana czasu do pierwszego pogorszenia wyniku (TTFD) wg EQ-5D-5 L VAS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (11,14 vs 8,38 miesięcy).

Analiza wrażliwości, dla której w definicji pogorszenia wyniku uwzględniono także zgony, wykazała zbliżone rezultaty do analizy pierwotnej. W analizie wrażliwości w stosunku do analizy pierwotnej dodatkowo uzyskano istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT w podskali objawów ze strony układu moczowego wg EORTC QLQ-PR25 (TTFD).

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku analizowano również w populacji chorych z dużą (HV) i małą objętością choroby (LV). Dla populacji HV statystycznie istotną, dłuższą medianę TTFD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano dla podskali: samopoczucie społeczne/rodzinne wg FACT-P, całkowity wynik w skali FACT-P oraz nasilenie bólu wg BPI-SF. W przypadku mediany TTFCD istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolą stwierdzono dla podskali: samopoczucie społeczne/rodzinne wg FACT-P, zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT, całkowity wynik w skali FACT-G, całkowity wynik w skali FACT-P, najgorszy ból wg BPI-SF, a także dla skali EQ-VAS.

Z kolei w populacji LV odnotowano istotne statystycznie wydłużenia mediany w grupie PLC+ADT w porównaniu z grupą ENZ+ADT dla TTFCD w podskali aktywności seksualnej wg

EORTC QLQ-PR25 oraz dla TTFD w podskali dla raka prostaty wg FACT-P, podskali zaawansowanego indeksu objawów prostaty; FACT, podskali całkowitego wyniku w skali FACT-P.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	Ogółem	n/o	574	16,76	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE p=0,2
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	16,76	373	0,79 (0,61; 1,02)	NIE p=0,076
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	19,25	203	1,05 (0,75; 1,45)	NIE p=0,8
		Objawy ze strony układu moczowego	Ogółem	20,47	574	16,76	576	0,83 (0,69; 1,02)	NIE p=0,071
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	20,47	354	16,79	373	0,81 (0,63; 1,04)	NIE p=0,099
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19,22	220	16,69	203	0,89 (0,65; 1,22)	NIE p=0,5
		Objawy/funkcjonowanie jelit	Ogółem	13,90	574	11,10	576	0,86 (0,72; 1,03)	NIE p=0,10
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,93	354	11,14	373	0,93 (0,74; 1,16)	NIE p=0,5
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13,86	220	10,97	203	0,75 (0,57; 1,00)	NIE p=0,052
		Objawy związane z leczeniem	Ogółem	8,31	574	8,31	576	0,98 (0,84; 1,15)	NIE p=0,8
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	8,31	354	8,31	373	0,93 (0,76; 1,14)	NIE p=0,5
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	8,18	220	6,01	203	1,06 (0,82; 1,37)	NIE p=0,7

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Funkcjonowanie seksualne	Ogółem	8,31	574	8,31	576	0,87 (0,57; 1,33)	NIE p=0,5
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	8,41	354	11,07	373	0,90 (0,51; 1,60)	NIE p=0,7
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	5,75	220	8,31	203	0,90 (0,48; 1,67)	NIE p=0,7
		Aktywność seksualna	Ogółem	n/o	574	n/o	576	1,11 (0,85; 1,45)	NIE p=0,4
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	n/o	373	0,88 (0,62; 1,26)	NIE p=0,5
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,50 (0,99; 2,27)	NIE p=0,051
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu	Ogółem	n/o	574	n/o	576	1,03 (0,69; 1,55)	NIE p=0,9
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,38	354	n/o	373	1,00 (0,58; 1,72)	NIE p=1,0
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,05 (0,58; 1,91)	NIE p=0,9
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]; analiza wrażliwości**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,87 (0,72; 1,06)	NIE p=0,173
		Objawy ze strony układu moczowego		b/d	574	b/d	576	0,83 (0,68; 1,00)	TAK p=0,048
		Objawy/funkcjonowanie jelit		b/d	574	b/d	576	0,85 (0,72; 1,02)	NIE p=0,076
		Objawy związane z leczeniem		b/d	574	b/d	576	0,97 (0,83; 1,14)	NIE p=0,738

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Funkcjonowanie seksualne		b/d	574	b/d	576	0,84 (0,56; 1,26)	NIE p=0,392
		Aktywność seksualna		b/d	574	b/d	576	1,09 (0,85; 1,40)	NIE p=0,513
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu		b/d	574	b/d	576	1,01 (0,69; 1,47)	NIE p=0,963
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	Ogółem	n/o	574	22,11	576	0,86 (0,67; 1,11)	NIE p=0,2
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	19,38	373	0,78 (0,57; 1,06)	NIE p=0,12
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	0,99 (0,65; 1,51)	NIE p=1,0
		Objawy ze strony układu moczowego	Ogółem	n/o	574	22,11	576	0,91 (0,71; 1,16)	NIE p=0,5
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	22,11	373	0,78 (0,57; 1,06)	NIE p=0,11
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,21 (0,80; 1,81)	NIE p=0,4
		Objawy/funkcjonowanie jelit	Ogółem	19,45	574	16,79	576	0,80 (0,65; 0,99)	TAK p=0,044
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,45	354	16,79	373	0,84 (0,64; 1,11)	NIE p=0,2
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	22,31	220	16,79	203	0,72 (0,51; 1,03)	NIE p=0,071

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Objawy związane z leczeniem	Ogółem	13,86	574	13,86	576	0,98 (0,82; 1,17)	NIE p=0,8
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,20	354	13,80	373	0,91 (0,72; 1,14)	NIE p=0,4
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13,40	220	13,93	203	1,09 (0,82; 1,46)	NIE p=0,5
		Funkcjonowanie seksualne	Ogółem	13,44	574	11,27	576	0,96 (0,60; 1,56)	NIE p=0,9
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,44	354	13,77	373	1,02 (0,54; 1,92)	NIE p=1,0
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,30	220	11,10	203	0,90 (0,44; 1,82)	NIE p=0,8
		Aktywność seksualna	Ogółem	n/o	574	n/o	576	1,07 (0,80; 1,45)	NIE p=0,6
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	n/o	373	0,78 (0,52; 1,18)	NIE p=0,2
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,58 (1,01; 2,47)	TAK p=0,045
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu	Ogółem	n/o	574	n/o	576	1,52 (0,92; 2,53)	NIE p=0,10
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,38	354	n/o	373	1,51 (0,79; 2,89)	NIE p=0,2
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,43 (0,65; 3,11)	NIE p=0,4
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]; analiza wrażliwości**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,85 (0,67; 1,07)	NIE p=0,165

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Objawy ze strony układu moczowego		b/d	574	b/d	576	0,88 (0,70; 1,11)	NIE p=0,281
		Objawy/funkcjonowanie jelit		b/d	574	b/d	576	0,80 (0,65; 0,98)	TAK p=0,033
		Objawy związane z leczeniem		b/d	574	b/d	576	0,97 (0,81; 1,15)	NIE p=0,692
		Funkcjonowanie seksualne		b/d	574	b/d	576	0,90 (0,57; 1,42)	NIE p=0,643
		Aktywność seksualna		b/d	574	b/d	576	1,05 (0,80; 1,38)	NIE p=0,732
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu		b/d	574	b/d	576	1,37 (0,87; 2,15)	NIE p=0,172
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Samopoczucie fizyczne	Ogółem	11,10	574	11,20	576	1,08 (0,91; 1,28)	NIE p=0,4
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,17	354	11,20	373	0,99 (0,80; 1,23)	NIE p=0,9
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,07	220	13,70	203	1,22 (0,92; 1,61)	NIE p=0,17
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	Ogółem	11,01	574	8,61	576	0,92 (0,78; 1,08)	NIE p=0,3
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,07	354	8,38	373	0,82 (0,67; 1,00)	NIE p=0,055
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	8,44	220	11,04	203	1,12 (0,85; 1,46)	NIE p=0,4

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Samopoczucie emocjonalne	Ogółem	14,09	574	13,83	576	0,94 (0,78; 1,13)	NIE p=0,5
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,59	354	13,83	373	0,92 (0,73; 1,16)	NIE p=0,5
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13,86	220	13,83	203	0,97 (0,72; 1,31)	NIE p=0,8
		Samopoczucie społeczne/rodzinne	Ogółem	13,80	574	8,54	576	0,84 (0,71; 1,01)	NIE p=0,058
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,86	354	8,51	373	0,79 (0,63; 0,98)	TAK p=0,035
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,17	220	8,54	203	0,95 (0,71; 1,26)	NIE p=0,7
		Podskala dla raka prostaty	Ogółem	8,31	574	8,34	576	1,08 (0,92; 1,26)	NIE p=0,3
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	10,97	354	8,34	373	0,94 (0,77; 1,15)	NIE p=0,5
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	5,55	220	8,44	203	1,38 (1,07; 1,78)	TAK p=0,013
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	Ogółem	8,51	574	8,38	576	0,94 (0,80; 1,10)	NIE p=0,4
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,04	354	8,31	373	0,84 (0,69; 1,02)	NIE p=0,080
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	8,34	220	11,04	203	1,15 (0,88; 1,49)	NIE p=0,3
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	Ogółem	12,25	574	11,10	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE p=0,6
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,73	354	11,07	373	0,87 (0,70; 1,08)	NIE p=0,2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS		
				Mediana*	N	Mediana *	N				
		Wskaźnik wyników badań	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,07	220	13,83	203	1,14 (0,86; 1,51)	NIE p=0,4		
			Ogółem	11,50	574	13,86	576	1,10 (0,92; 1,31)	NIE p=0,3		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,83	354	11,14	373	0,92 (0,74; 1,15)	NIE p=0,5		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,07	220	16,62	203	1,46 (1,09; 1,95)	TAK p=0,011		
		Całkowity wynik w skali FACT-G	Ogółem	11,07	574	8,51	576	0,91 (0,77; 1,07)	NIE p=0,2		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,10	354	8,61	373	0,85 (0,69; 1,04)	NIE p=0,12		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	8,84	220	8,34	203	1,01 (0,77; 1,32)	NIE p=1,0		
		Całkowity wynik w skali FACT-P	Ogółem	11,30	574	11,07	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE p=0,7		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,40	354	8,48	373	0,78 (0,63; 0,96)	TAK p=0,020		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,04	220	16,69	203	1,41 (1,05; 1,88)	TAK p=0,020		
		Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]; analiza wrażliwości**									
		ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Samopoczucie fizyczne	Ogółem	b/d	574	b/d	576	1,07 (0,90; 1,27)	NIE p=0,434
Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	b/d			574		b/d	576	0,91 (0,78; 1,07)	NIE p=0,265		
Samopoczucie emocjonalne	b/d			574		b/d	576	0,95 (0,80; 1,14)	NIE p=0,616		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Samopoczucie społeczne/rodzinne		b/d	574	b/d	576	0,85 (0,71; 1,10)	NIE p=0,063
		Podskala dla raka prostaty		b/d	574	b/d	576	1,06 (0,91; 1,24)	NIE p=0,436
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu		b/d	574	b/d	576	0,93 (0,80; 1,09)	NIE p=0,376
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT		b/d	574	b/d	576	0,95 (0,80; 1,13)	NIE p=0,566
		Wskaźnik wyników badań		b/d	574	b/d	576	1,06 (0,89; 1,27)	NIE p=0,489
		Całkowity wynik w skali FACT-G		b/d	574	b/d	576	0,90 (0,76; 1,06)	NIE p=0,205
		Całkowity wynik w skali FACT-P		b/d	574	b/d	576	0,95 (0,80; 1,12)	NIE p=0,547
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Samopoczucie fizyczne	Ogółem	16,66	574	16,66	576	0,97 (0,80; 1,18)	NIE p=0,7
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,32	354	16,66	373	0,79 (0,62; 1,01)	NIE p=0,061
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	14,09	220	16,66	203	1,34 (0,97; 1,84)	NIE p=0,076
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	Ogółem	16,59	574	16,49	576	0,93 (0,77; 1,12)	NIE p=0,4
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,59	354	11,89	373	0,80 (0,63; 1,00)	NIE p=0,053
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13,90	220	16,79	203	1,23 (0,91; 1,68)	NIE p=0,18

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Samopoczucie emocjonalne	Ogółem	20,47	574	22,01	576	0,78 (0,62; 0,97)	TAK p=0,028
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	20,47	354	22,11	373	0,76 (0,57; 1,01)	NIE p=0,057
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19,45	220	22,01	203	0,80 (0,55; 1,15)	NIE p=0,2
		Samopoczucie społeczne/rodzinne	Ogółem	19,81	574	17,61	576	0,77 (0,62; 0,95)	TAK p=0,014
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,81	354	16,79	373	0,74 (0,57; 0,96)	TAK p=0,025
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	22,11	220	22,11	203	0,83 (0,59; 1,17)	NIE p=0,3
		Podskala dla raka prostaty	Ogółem	13,90	574	14,06	576	0,96 (0,80; 1,14)	NIE p=0,6
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,93	354	13,01	373	0,84 (0,67; 1,05)	NIE p=0,12
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13,86	220	16,36	203	1,21 (0,90; 1,63)	NIE p=0,2
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	Ogółem	13,93	574	16,59	576	0,99 (0,83; 1,19)	NIE p=0,9
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,93	354	13,86	373	0,88 (0,70; 1,11)	NIE p=0,3
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	16,59	220	16,69	203	1,26 (0,92; 1,73)	NIE p=0,15
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	Ogółem	20,47	574	16,82	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE p=0,2
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	20,47	354	16,82	373	0,77 (0,59; 0,99)	TAK p=0,042

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS		
				Mediana*	N	Mediana *	N				
		Wskaźnik wyników badań	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19,22	220	19,35	203	1,11 (0,79; 1,56)	NIE p=0,5		
			Ogółem	17,08	574	16,79	576	1,00 (0,82; 1,22)	NIE p=1,0		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	17,18	354	16,59	373	0,83 (0,65; 1,07)	NIE p=0,15		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	16,59	220	19,35	203	1,36 (0,97; 1,92)	NIE p=0,077		
		Całkowity wynik w skali FACT-G	Ogółem	16,66	574	14,62	576	0,88 (0,73; 1,06)	NIE p=0,2		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,76	354	13,86	373	0,75 (0,59; 0,95)	TAK p=0,018		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	16,59	220	16,69	203	1,14 (0,83; 1,55)	NIE p=0,4		
		Całkowity wynik w skali FACT-P	Ogółem	16,66	574	16,76	576	0,90 (0,74; 1,09)	NIE p=0,3		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,69	354	13,86	373	0,74 (0,58; 0,93)	TAK p=0,012		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	16,59	220	19,35	203	1,31 (0,94; 1,83)	NIE p=0,11		
		Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]; analiza wrażliwości**									
		ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Samopoczucie fizyczne	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,95 (0,78; 1,15)	NIE p=0,581
Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	b/d			574		b/d	576	0,92 (0,77; 1,11)	NIE p=0,389		
Samopoczucie emocjonalne	b/d			574		b/d	576	0,80 (0,64; 0,99)	TAK p=0,040		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Samopoczucie społeczne/rodzinne		b/d	574	b/d	576	0,79 (0,64; 0,96)	TAK p=0,020
		Podskala dla raka prostaty		b/d	574	b/d	576	0,95 (0,80; 1,13)	NIE p=0,561
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu		b/d	574	b/d	576	0,99 (0,82; 1,18)	NIE p=0,876
		Zaawansowany indeks objawów prostaty FACT		b/d	574	b/d	576	0,88 (0,72; 1,07)	NIE p=0,204
		Wskaźnik wyników badań		b/d	574	b/d	576	0,96 (0,79; 1,17)	NIE p=0,686
		Całkowity wynik w skali FACT-G		b/d	574	b/d	576	0,87 (0,73; 1,05)	NIE p=0,155
		Całkowity wynik w skali FACT-P		b/d	574	b/d	576	0,89 (0,73; 1,07)	NIE p=0,209
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Najgorszy ból (punkt 3.)	Ogółem	14,09	574	11,10	576	0,82 (0,69; 0,98)	TAK p=0,032
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	13,86	354	11,01	373	0,83 (0,67; 1,03)	NIE p=0,087
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	16,59	220	13,86	203	0,85 (0,63; 1,15)	NIE p=0,3
		Nasilenie bólu	Ogółem	19,38	574	16,76	576	0,79 (0,65; 0,97)	TAK p=0,021
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	19,32	354	16,59	373	0,77 (0,60; 0,98)	TAK p=0,036
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	19,25	203	0,84 (0,60; 1,18)	NIE p=0,3

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
		Wpływ bólu na życie	Ogółem	11,24	574	11,14	576	1,00 (0,84; 1,19)	NIE p=1,0
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,30	354	10,22	373	0,89 (0,72; 1,11)	NIE p=0,3
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	11,24	220	17,02	203	1,24 (0,92; 1,66)	NIE p=0,16
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]; analiza wrażliwości**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Najgorszy ból (punkt 3.)	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,82 (0,69; 0,98)	TAK p=0,026
		Nasilenie bólu		b/d	574	b/d	576	0,80 (0,66; 0,97)	TAK p=0,024
		Wpływ bólu na życie		b/d	574	b/d	576	1,00 (0,84; 1,19)	NIE p=0,995
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Najgorszy ból (punkt 3.)	Ogółem	19,58	574	22,11	576	0,82 (0,67; 1,02)	NIE p=0,075
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	17,22	373	0,75 (0,58; 0,97)	TAK p=0,030
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19,58	220	n/o	203	1,03 (0,71; 1,49)	NIE p=0,9
		Nasilenie bólu	Ogółem	n/o	574	22,11	576	0,85 (0,66; 1,10)	NIE p=0,2
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	n/o	354	22,11	373	0,78 (0,58; 1,07)	NIE p=0,12
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	n/o	220	n/o	203	1,03 (0,65; 1,63)	NIE p=0,9
		Wpływ bólu na funkcjonowanie	Ogółem	17,08	574	22,11	576	0,95 (0,78; 1,16)	NIE p=0,6

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,72	354	16,62	373	0,89 (0,69; 1,14)	NIE p=0,3
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19,42	220	n/o	203	1,09 (0,77; 1,55)	NIE p=0,6
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]; analiza wrażliwości**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Najgorszy ból (punkt 3.)	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,82 (0,66; 1,01)	NIE p=0,059
		Nasilenie bólu		b/d	574	b/d	576	0,86 (0,67; 1,09)	NIE p=0,213
		Wpływ bólu na życie		b/d	574	b/d	576	0,95 (0,78; 1,15)	NIE p=0,595
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	EQ-VAS	Ogółem	11,14	574	8,38	576	0,80 (0,67; 0,94)	TAK p=0,007
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	11,27	354	8,34	373	0,77 (0,62; 0,94)	TAK p=0,012
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]; analiza wrażliwości**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	EQ-VAS	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,80 (0,68; 0,94)	TAK p=0,008
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	EQ-VAS	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	16,76	354	13,73	373	0,72 (0,57; 0,91)	TAK p=0,0064
Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]; analiza wrażliwości**									

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana*	N	Mediana *	N		
<i>ARCHES</i> (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	EQ-VAS	Ogółem	b/d	574	b/d	576	0,77 (0,64; 0,93)	TAK p=0,006

*autorzy publikacji nie przedstawili wartości przedziałów ufności dla median

**w analizie wrażliwości w definicje pogorszenia uwzględniono także zgony

4.1.10.4. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia

W badaniu *ENZAMET* prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia wg EORTC było istotnie statystycznie wyższe w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT dla wszystkich ocenianych domen tj. funkcjonowanie fizyczne, funkcje poznawcze, globalny stan zdrowia / QoL oraz zmęczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia na podstawie badania ENZAMET

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ + ADT		ADT		IS*
			% (95% CI)	N	%	N	
Estymowane prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia wg EORTC							
ENZAMET (Stockler 2022)	Data odcięcia: 28.02.2019 r.	Domena D1: Funkcjonowanie fizyczne	36 (30; 41)	309	24 (19; 29)	313	TAK p=0,00077
		Domena D4: Funkcje poznawcze	36 (30; 42)	309	23 (18; 28)	313	TAK p<0,0012
		Domena D6: Globalny stan zdrowia / QoL	36 (30; 41)	309	18 (14; 23)	313	TAK p<0,0001
		Domena D7: Zmęczenie	27 (22; 33)	309	18 (13; 22)	313	TAK p=0,024

4.1.10.5. Zmiana wyniku względem wartości początkowych wg skali oceny jakości życia

W badaniu *ARCHES* nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic między grupami w średniej zmianie wyniku w 73. tygodniu względem wartości początkowych z wyjątkiem podskali samopoczucia fizycznego wg FACT-P (zarówno w populacji ogólnej i populacji HV). W obydwu populacjach u chorych stosujących PLC+ADT stwierdzono niższą średnią, ujemną zmianę wyniku (pogorszenie objawów) w porównaniu z chorymi leczonymi ENZ+ADT.

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 35.

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

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku EORTC QLQ-PR25 względem wartości początkowych [punkty]*									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	Ogółem	-2,22 (1,84)	574	-1,18 (2,01)	576	-1,04 (-6,20; 4,11)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-1,59 (2,44)	354	0,10 (2,77)	373	-1,70 (-8,83; 5,44)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-2,62 (2,91)	220	-3,50 (3,04)	203	0,88 (-6,94; 8,70)	NIE
		Objawy ze strony układu moczowego	Ogółem	-0,56 (1,30)	574	-0,02 (1,42)	576	-0,54 (-4,19; 3,11)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,54 (1,76)	354	1,39 (1,99)	373	-1,93 (-7,06; 3,20)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-0,42 (1,99)	220	-2,48 (2,07)	203	2,06 (-3,25; 7,38)	NIE
		Objawy/funkcjonalność jelit	Ogółem	0,92 (0,73)	574	0,59 (0,79)	576	0,33 (-1,72; 2,38)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	0,60 (0,93)	354	-0,36 (1,04)	373	0,96 (-1,74; 3,67)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	1,34 (1,19)	220	1,15 (1,25)	203	0,19 (-3,07; 3,45)	NIE
		Objawy związane z leczeniem	Ogółem	7,08 (1,00)	574	4,61 (1,09)	576	2,46 (-0,35; 5,27)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	7,28 (1,29)	354	5,36 (1,45)	373	1,92 (-1,84; 5,67)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	5,94 (1,62)	220	2,88 (1,68)	203	3,06 (-1,33; 7,45)	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu**	Ogółem	-4,08 (3,22)	574	3,99 (3,04)	576	-8,07 (-16,44; 0,30)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-4,23 (6,24)	354	-0,57 (4,80)	373	-3,65 (-19,4; 12,09)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-2,50 (4,30)	220	7,54 (4,48)	203	-10,04 (-21,9; 1,81)	NIE
		Funkcjonowanie seksualne	Ogółem	-3,07 (4,91)	574	-16,67 (9,30)	576	13,59 (-7,86; 35,1)	NIE
		Aktywność seksualna	Ogółem	-2,45 (1,61)	574	-4,87 (1,74)	576	2,42 (-2,12; 6,95)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-1,99 (1,83)	354	-2,71 (2,06)	373	0,72 (-4,60; 6,04)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-3,56 (2,68)	220	-6,35 (2,79)	203	2,79 (-4,55; 10,12)	NIE
Zmiana wyniku FACT względem wartości początkowych [punkty]**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Całkowity wynik w skali FACT-P	Ogółem	-3,17 (1,30)	574	-1,71 (1,42)	576	-1,47 (-5,12; 2,18)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-1,07 (1,79)	354	-1,38 (2,02)	373	0,30 (-4,93; 5,53)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-5,24 (1,92)	220	-2,27 (2,02)	203	-2,97 (-8,18; 2,24)	NIE
		Samopoczucie fizyczne	Ogółem	-1,42 (0,32)	574	-0,40 (0,34)	576	-1,02 (-1,90; -0,13)	TAK; p=0,024
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,70 (0,42)	354	-0,24 (0,47)	373	-0,46 (-1,69; 0,77)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-1,94 (0,48)	220	-0,55 (0,50)	203	-1,39 (-2,69; -0,09)	TAK; p=0,037

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	Ogółem	-0,41 (0,40)	574	-0,15 (0,43)	576	-0,26 (-1,37; 0,85)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	0,16 (0,54)	354	-0,22 (0,61)	373	0,38 (-1,19; 1,94)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-1,04 (0,59)	220	-0,49 (0,63)	203	-0,55 (-2,15; 1,05)	NIE
		Samopoczucie emocjonalne	Ogółem	-0,30 (0,28)	574	0,06 (0,31)	576	-0,36 (-1,16; 0,44)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,04 (0,40)	354	0,24 (0,45)	373	-0,28 (-1,44; 0,88)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-0,34 (0,41)	220	-0,13 (0,43)	203	-0,21 (-1,33; 0,90)	NIE
		Samopoczucie społeczne	Ogółem	0,47 (0,35)	574	-0,37 (0,38)	576	0,84 (-0,12; 1,80)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	0,36 (0,44)	354	-0,54 (0,49)	373	0,90 (-0,37; 2,16)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0,29 (0,57)	220	-0,37 (0,59)	203	0,66 (-0,85; 2,16)	NIE
		Podskala dla raka prostaty	Ogółem	-1,01 (0,47)	574	-0,50 (0,52)	576	-0,51 (-1,84; 0,81)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,43 (0,65)	354	-0,50 (0,73)	373	0,08 (-1,80; 1,96)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-1,54 (0,70)	220	-0,29 (0,74)	203	-1,25 (-3,17; 0,68)	NIE
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	Ogółem	-1,01 (0,29)	574	-0,56 (0,32)	576	-0,45 (-1,29; 0,38)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,96 (0,41)	354	-0,22 (0,46)	373	-0,74 (-1,93; 0,45)	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS		
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N				
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-1,15 (0,42)	220	-0,84 (0,45)	203	-0,31 (-1,46; 0,84)	NIE		
			Ogółem	-0,77 (0,37)	574	-0,01 (0,40)	576	-0,76 (-1,79; 0,27)	NIE		
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,71 (0,50)	354	0,20 (0,56)	373	-0,92 (-2,38; 0,54)	NIE		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-0,64 (0,55)	220	0,01 (0,58)	203	-0,65 (-2,15; 0,84)	NIE		
		Wskaźnik wyników badań	Ogółem	-3,15 (0,98)	574	-1,28 (1,07)	576	-1,88 (-4,62; 0,87)	NIE		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-1,40 (1,36)	354	-1,03 (1,54)	373	-0,37 (-4,33; 3,60)	NIE		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-4,72 (1,43)	220	-1,40 (1,51)	203	-3,32 (-7,20; 0,57)	NIE		
		FACT; wynik ogółem	Ogółem	-1,94 (0,95)	574	-1,08 (1,04)	576	-0,86 (-3,54; 1,82)	NIE		
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	-0,67 (1,30)	354	-0,98 (1,46)	373	0,31 (-3,47; 4,08)	NIE		
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-3,49 (1,43)	220	-1,82 (1,50)	203	-1,67 (-5,53; 2,19)	NIE		
		Zmiana wyniku BPI-SF względem wartości początkowych [punkty]*									
		ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Najgorszy ból (punkt 3.)	Ogółem	0,54 (0,19)	574	0,33 (0,20)	576	0,21 (-0,32; 0,73)	NIE
Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	0,53 (0,26)				354	0,35 (0,29)	373	0,18 (-0,59; 0,94)	NIE		
Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0,58 (0,27)				220	0,40 (0,28)	203	0,17 (-0,56; 0,91)	NIE		

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Nasilenie bólu	Ogółem	0,49 (0,15)	574	0,38 (0,16)	576	0,11 (-0,30; 0,52)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	0,60 (0,21)	354	0,40 (0,23)	373	0,20 (-0,41; 0,80)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0,41 (0,21)	220	0,41 (0,21)	203	0,01 (-0,55; 0,56)	NIE
		Wpływ bólu na życie	Ogółem	0,71 (0,15)	574	0,58 (0,17)	576	0,14 (-0,29; 0,57)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	1,08 (0,21)	354	0,69 (0,23)	373	0,39 (-0,22; 0,99)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0,36 (0,23)	220	0,50 (0,24)	203	-0,15 (-0,77; 0,47)	NIE
Zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych [punkty]**									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	EQ-VAS	Ogółem	0,28 (1,16)	574	0,19 (1,27)	576	0,10 (-3,14; 3,33)	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	1,07 (1,70)	354	-0,43 (1,92)	373	1,50 (-3,48; 6,47)	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	-0,67 (1,61)	220	0,97 (1,67)	203	-1,64 (-5,88; 2,60)	NIE

*dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na pogorszenie objawów

**dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę objawów

4.1.10.6. Częstość zmian wyniku wg skali oceny jakości życia

Częstość pogorszenia wyniku w 73. tyg. w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w populacji z małą objętością choroby (LV) w grupie ENZ+ADT mieściło się w zakresie od 5,6% do 24,1%, a w grupie PLC+ADT wahała się od 2,2% do 34,8%. Z kolei w populacji z dużą objętością choroby (HV) częstość pogorszenia wyniku w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w grupie ENZ+ADT wynosiła od 1,4% do 21,7%, a w grupie PLC+ADT wynosiła od 0% do 17,0%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, z wyjątkiem pogorszenia wyniku o 2 pkt (populacja LV); na korzyść grupy kontrolnej.

Częstość poprawy wyniku o 2 pkt. i ≥ 3 pkt. w domenie dotyczącej braku energii wg FACT-P w populacji LV i HV były zbliżone w grupie badanej i kontrolnej, przy czym żadna z różnic między grupami nie była istotna statystycznie. Poprawę wyniku o 1 pkt odnotowano u 13,0% chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 21,7% chorych w grupie PLC+ADT dla populacji LV z kolei w populacji HV u 11,6% chorych w grupie ENZ+ADT i 24,5% chorych w grupie PLC+ADT.

Częstość pogorszenia się wyniku w domenie dot. konieczność spędzania czasu w łóżku wg FACT-P była zbliżona w obydwu grupach zarówno w populacji LV jak i ang. HV. Z kolei poprawę wyniku o 1 pkt. obserwowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej dla obydwu analizowanych populacji. Żadna z różnic pomiędzy grupami dla pogorszenia/poprawy wyniku w obydwu analizowanych populacjach nie była znamienna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy badanej zaobserwowano w populacji ang. LV dla braku zmian wyniku.

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania średnie wyniki w domenie braku energii i konieczności spędzania czasu w łóżku nie wykazały zmian w czasie i były zbliżone w obu grupach.

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: brak energii względem wartości początkowych											
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Pogorszenie wyniku o ≥3 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	3 (5,6)	54	1 (2,2)	46	2,65 (0,27; 26,36)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	1 (1,4)	69	0 (0,0)	53	5,86 (0,11; 305,58)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Pogorszenie wyniku o 2 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	10 (18,5)	54	2 (4,3)	46	5,00 (1,04; 24,14)	0,14 (0,02; 0,26)	NNH=7 (3; 50)	TAK
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	9 (13,0)	69	4 (7,5)	53	1,84 (0,53; 6,33)	0,05 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
		Pogorszenie wyniku o 1 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	13 (24,1)	54	16 (34,8)	46	0,59 (0,25; 1,42)	-0,11 (-0,29; 0,07)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	15 (21,7)	69	9 (17,0)	53	1,36 (0,54; 3,40)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	NIE
		Brak zmian	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	19 (35,2)	54	13 (28,3)	46	1,38 (0,59; 3,23)	0,07 (-0,11; 0,25)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	29 (42,0)	69	23 (43,4)	53	0,95 (0,46; 1,95)	-0,01 (-0,19; 0,16)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Poprawa wyniku o 1 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	7 (13,0)	54	10 (21,7)	46	0,54 (0,19; 1,55)	-0,09 (-0,24; 0,06)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	8 (11,6)	69	13 (24,5)	53	0,40 (0,15; 1,06)	-0,13 (-0,27; 0,01)	n/d	NIE
		Poprawa wyniku o 2 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	1 (1,9)	54	2 (4,3)	46	0,42 (0,04; 4,73)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	2 (2,9)	69	3 (5,7)	53	0,50 (0,08; 3,09)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
		Poprawa wyniku o ≥3 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	1 (1,9)	54	2 (4,3)	46	0,42 (0,04; 4,73)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	5 (7,2)	69	1 (1,9)	53	4,06 (0,46; 35,87)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: konieczność spędzania czasu w łóżku względem wartości początkowych											
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Pogorszenie wyniku o ≥3 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	2 (3,7)	54	0 (0,0)	46	6,49 (0,40; 106,23)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	1 (1,4)	69	1 (1,9)	53	0,76 (0,05; 12,52)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0 (0,0)	54	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Pogorszenie wyniku o 2 pkt.	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	1 (1,4)	69	2 (3,8)	53	0,38 (0,03; 4,25)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		Pogorszenie wyniku o 1 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	4 (7,4)	54	2 (4,3)	46	1,76 (0,31; 10,08)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	7 (10,1)	69	4 (7,5)	53	1,38 (0,38; 5,00)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
		Brak zmian	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	41 (75,9)	54	42 (91,3)	46	0,30 (0,09; 1,00)	-0,15 (-0,29; -0,01)	NNT=7 (4; 100)	TAK
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	49 (71,0)	69	40 (75,5)**	53	0,80 (0,35; 1,80)	-0,04 (-0,20; 0,11)	n/d	NIE
		Poprawa wyniku o 1 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	6 (11,1)	54	2 (4,3)	46	2,75 (0,53; 14,34)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	6 (8,7)	69	4 (7,5)	53	1,17 (0,31; 4,36)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
		Poprawa wyniku o 2 pkt.	Chorzy z małą objętością choroby (LV)	1 (1,9)	54	0 (0,0)	46	6,37 (0,12; 325,18)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
			Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	2 (2,9)	69	1 (1,9)	53	1,55 (0,14; 17,59)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
			Chorzy z małą objętością choroby (LV)	0 (0,0)	54	0 (0,0)	46	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Poprawa wyniku o ≥ 3 pkt.	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)	3 (4,3)	69	1 (1,9)	53	2,36 (0,24; 23,39)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

**w publikacji podano odsetek 76% (przyczyna rozbieżności nie jest znana)

4.1.10.7. Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia

W badaniu *ENZAMET* odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ+ADT oraz ADT dla częstości występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) wg EORTC w domenach: funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie poznawcze. W przypadku domen globalny stan zdrowia / QoL i zmęczenie różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 37.

Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia na podstawie badania *ENZAMET*

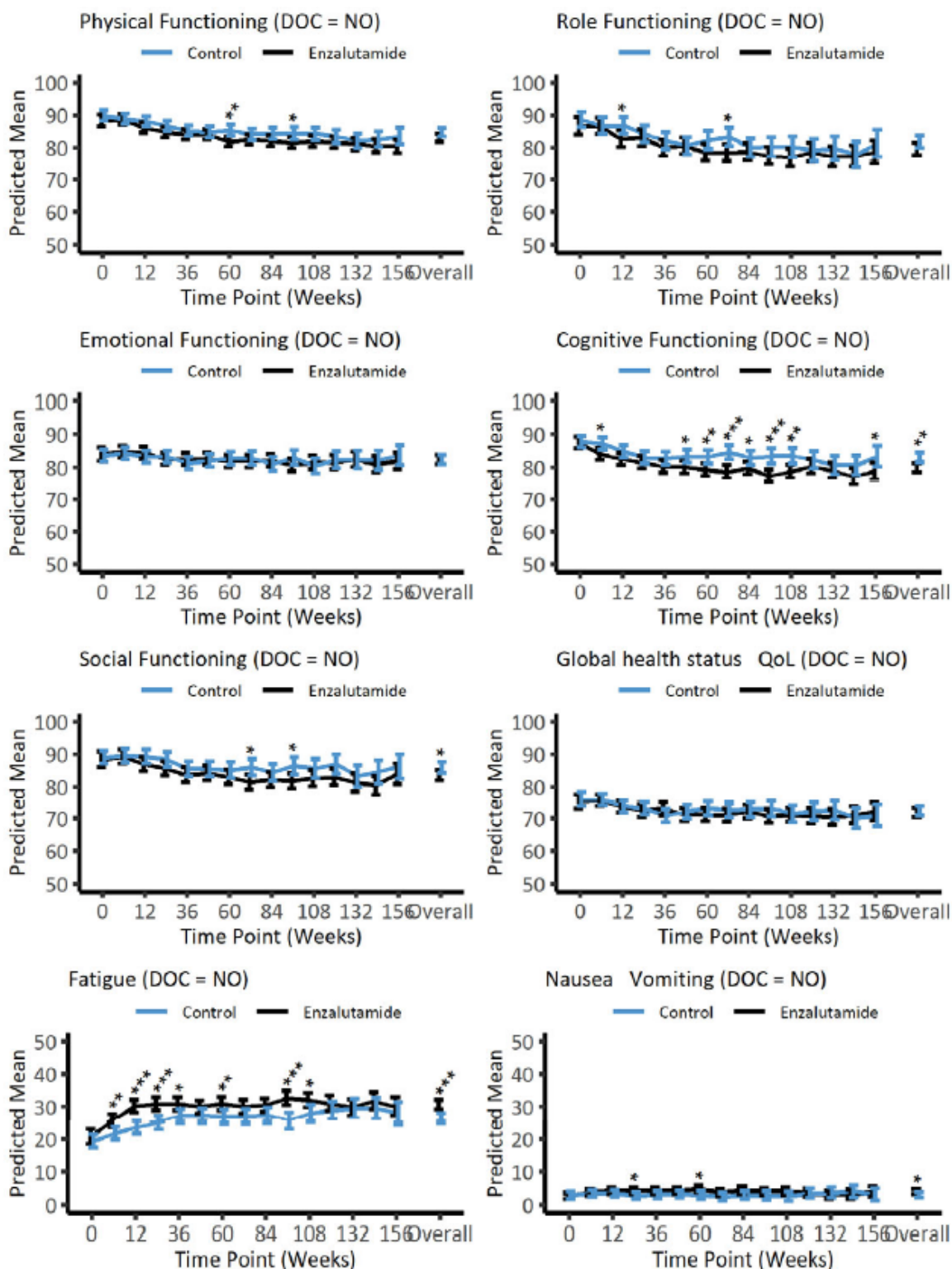
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) wg EORTC										
<i>ENZAMET</i> (Stockler 2022)	Data odcięcia: 28.02.2019 r.	Domena D1: Funkcjonowanie fizyczne	161 (56,9)	283	165 (57,1)	289	0,99 (0,71; 1,38)	-0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Domena D6: Globalny stan zdrowia / QoL	98 (34,6)	283	97 (33,8)	287	1,04 (0,73; 1,47)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		Domena D4: Funkcje poznawcze	141 (49,8)	283	171 (59,4)	288	0,68 (0,49; 0,95)	-0,10 (-0,18; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
		Domena D7: Zmęczenie	95 (33,6)	283	142 (49,1)	289	0,52 (0,37; 0,73)	-0,16 (-0,24; -0,08)	6 (4; 12)	TAK

4.1.10.8. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie wg EORTC

W badaniu *ENZAMET* istotną statystycznie różnicę między grupą ENZ+ADT vs ADT w estymowanej średniej wartości HRQL dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. ok. 150 tyg., odnotowano w przypadku oceny funkcji poznawczych oraz objawów ze strony jelit. Różnica między grupami świadczy na korzyść enzalutamidu.

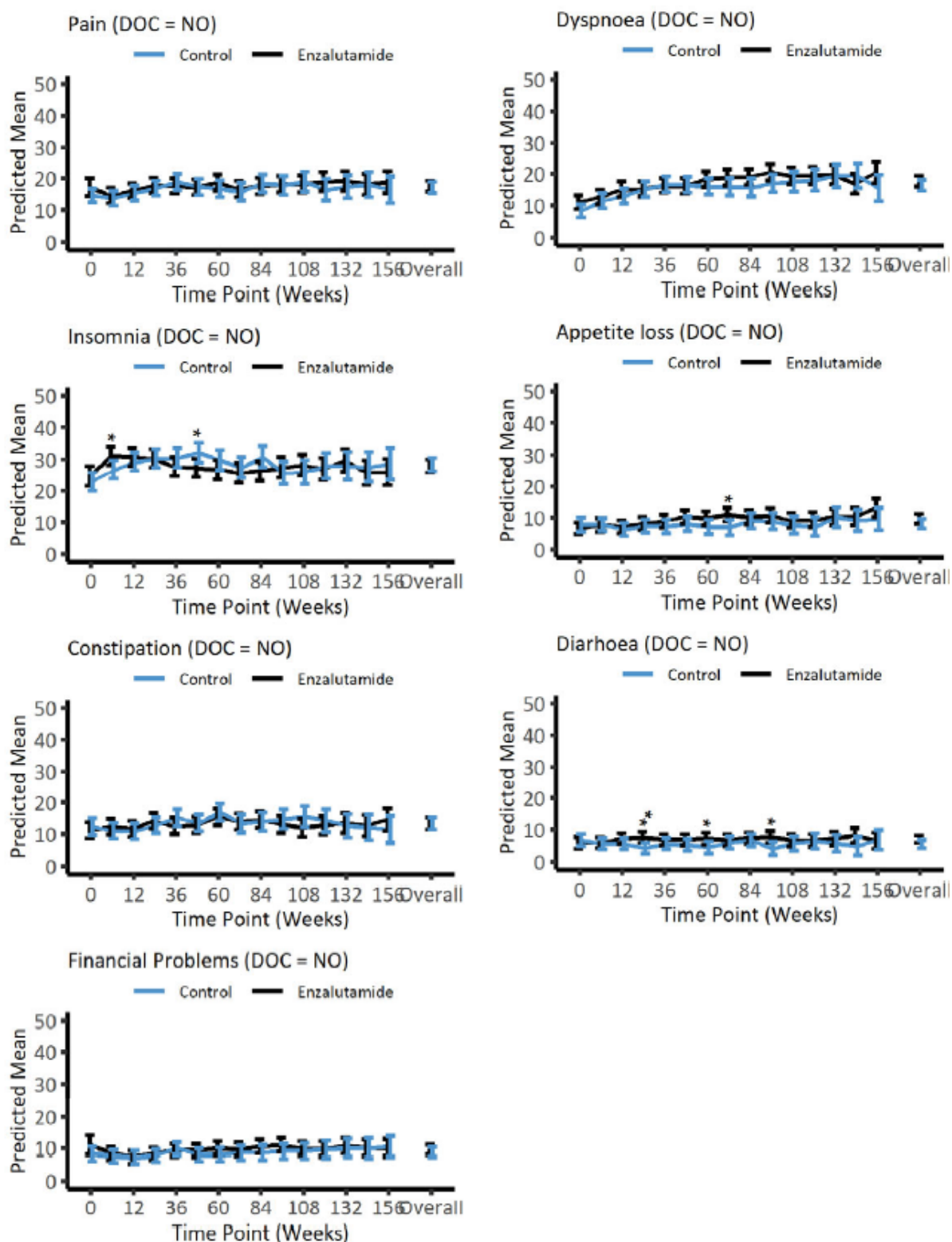
Przebieg krzywej dla estymowanej średniej wartości HRQL w czasie dla wszystkich ocenianych domen zaprezentowano poniżej.

Rysunek 6.
Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (*early docetaxel planned not planned*) – część I



*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

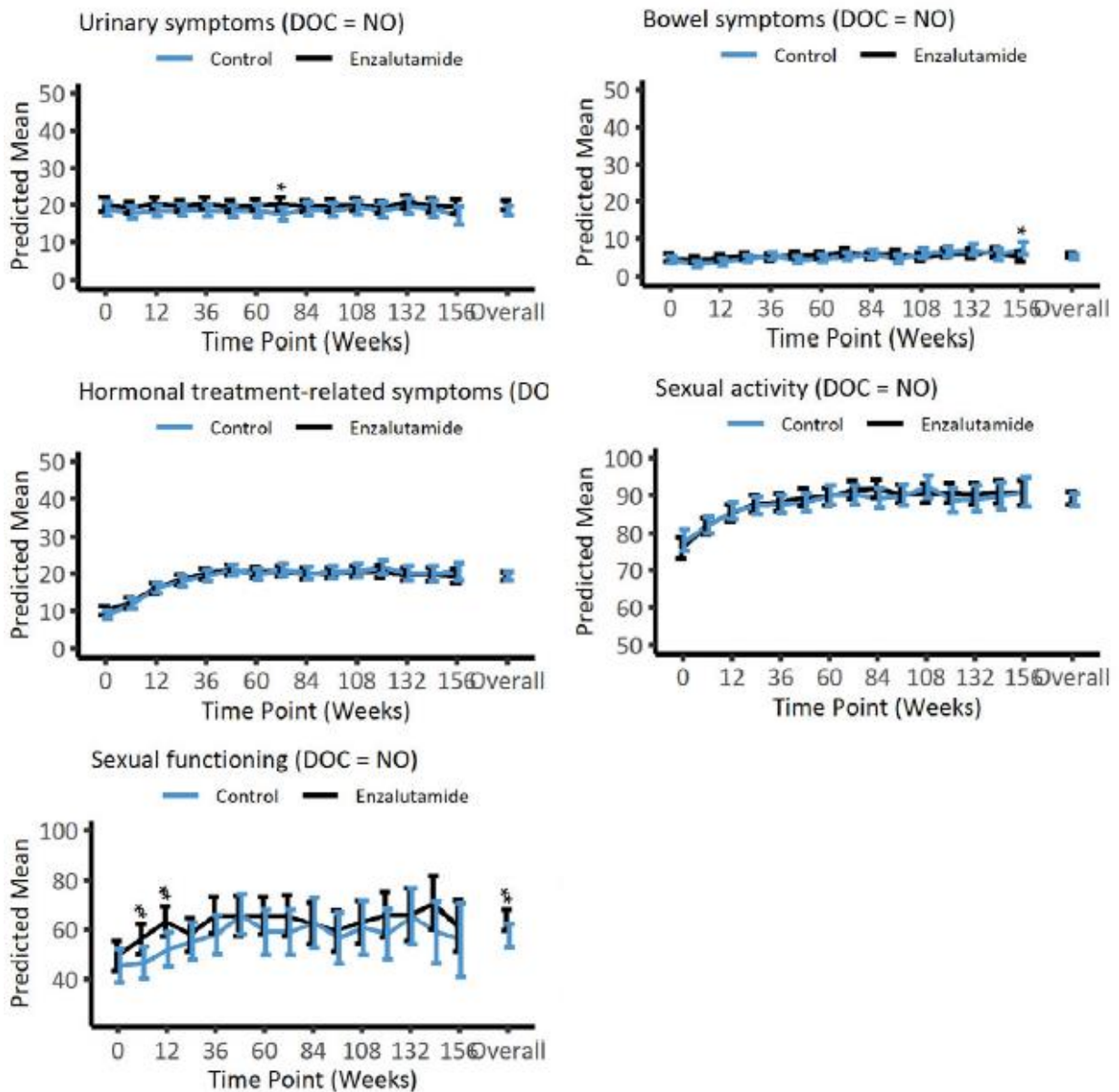
Rysunek 7.
Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (*early docetaxel planned not planned*) – część II



*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Rysunek 8.

Estymowana średnia wartość HRQL dla rozważanej populacji (*early docetaxel planned vs early docetaxel planned not planned*) – część III



*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

4.1.11. Progresja bólu

4.1.11.1. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

W badaniu *ARCHES* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ENZ+ADT oraz ADT w zakresie mediany czasu do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej. Zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji, ze względu na niską średnią wartość wyniku wg kwestionariusza BPI-SF raportowaną na początku badania, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej.

Dodatkowo przeprowadzono wcześniej zaplanowane analizy wrażliwości czasu do progresji bólu przy zastosowaniu innych klinicznie istotnych kryteriów progowych tj. czasu do progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku średniej wartości początkowej. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na istotne statystycznie opóźnienie czasu do progresji bólu w przypadku najsilniejszego bólu oraz nasilenia bólu. Mediana czasu do progresji najsilniejszego bólu wyniosła w grupie badanej 14,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 11,1 miesiąca (HR=0,82 (CI:0,69; 0,98); p=0,0322). Z kolei mediana czasu do progresji nasilenia bólu w grupie ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 19,4 miesięcy i 16,8 miesięcy (HR=0,79 (CI:0,65; 0,97); p=0,0209).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 38.

Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF* [mies.]							
<i>ARCHES (Armstrong 2019, Iguchi 2021)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	8,3 (8,3; 10,9)	574	8,3 (5,7; 8,4)	576	0,92 (0,78; 1,07)	NIE p=0,2715
Czas do progresji najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF** (punkt 3.) [mies.]; analiza wrażliwości							
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	14,1 (b/d)	574	11,1 (b/d)	576	0,82 (0,69; 0,98)	TAK p=0,0322
Czas do progresji nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF** (punkty 3-6) [mies.]; analiza wrażliwości							
<i>ARCHES (Armstrong 2019, Stenzl 2020)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	19,4 (b/d)	574	16,8 (b/d)	576	0,79 (0,65; 0,97)	TAK p=0,0209

*progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ w stosunku do średniej wartości początkowej

**progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej

4.1.11.2. Częstość występowania progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

W badaniu *ARCHES* progresja najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF występowała częściej w grupie kontrolnej niż badanej (46,2% vs 42,7%). Z kolei częstość progresji najsilniejszego bólu w grupie ENZ+ADT wyniosła 32,2%, a w grupie PLC+ADT 35,6%. W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Częstość występowania progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Progresja najsilniejszego bólu wg kwestionariusza BPI-SF* (podskala 3.); analiza wrażliwości								
<i>ARCHE</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	245 (42,7)	574	266 (46,2)	576	0,87 (0,69; 1,10)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
Progresja nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF**; analiza wrażliwości								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	185 (32,2)	574	205 (35,6)	576	0,86 (0,67; 1,10)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE

*progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ w stosunku do średniej wartości początkowej

**progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej

5. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – aktualizacja wyników z badania ARCHES

W dniu 15 kwietnia 2022 r. w domenie publicznej ukazały się wyniki w formie pełnotekstowej z badania ARCHES dla analizy finalnej (data odcięcia 28.05.2021 r.). W ramach aktualizacji analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 wyniki dla ww. daty odcięcia zostały uzupełnione w oparciu o abstrakty konferencyjne (*ab. konf. ESMO 2021* oraz *ab. konf. Armstrong 2021*). Wyniki zawarte w materiałach konferencyjnych są zbieżne z wynikami opublikowanymi w publikacji pełnotekstowej.

W publikacji *Armstrong 2021* przedstawiono finalną analizę przeżycia całkowitego oraz aktualizację rPFS wg badacza oraz innych drugorzędowych punktów końcowych. Po analizie pierwotnej badanie zostało odślepione, aby umożliwić chorym z grupy PLC+ADT zmianę leczenia na ENZ+ADT. Po odślepieniu 80 (31,3%) chorych z grupy PLC+ADT, u których nie wystąpiła progresja choroby, zmieniło leczenie na enzalutamid. W publikacji *Armstrong 2021* zaprezentowano dodatkowe wyniki, które nie były dostępne w abstraktach konferencyjnych. Autorzy przedstawili m.in. analizę wrażliwości wykorzystującą wyniki skorygowane o wpływ efektu *crossover* z użyciem metody RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). Jej wyniki oraz dodatkowe wyniki dla kluczowych parametrów klinicznych, które nie zostały opublikowane w materiałach konferencyjnych, zostały omówione poniżej.

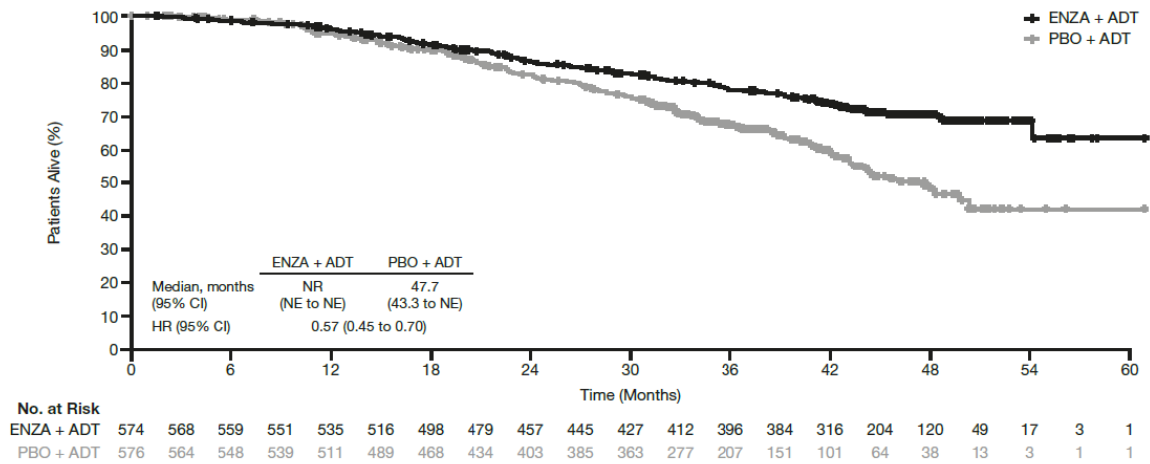
Przeżycie całkowite

Analiza wrażliwości RPSFT wykazała **istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 43% w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT (HR: 0,57 (95% CI: 0,45; 0,70))**. Mediana OS w grupie ENZ+ADT nie została osiągnięta, a w grupie ADT+PLC wyniosła 47,7 mies.

Poniżej zaprezentowano krzywą OS skorygowaną za pomocą metody RPSFT.

Rysunek 9.

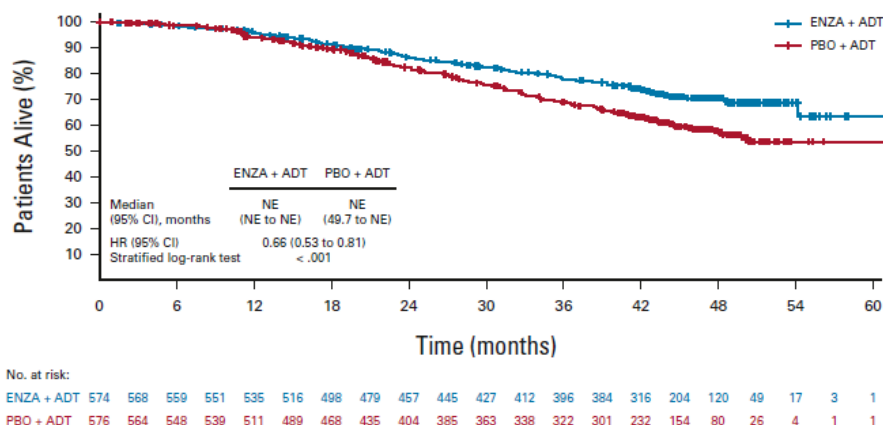
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS na podstawie badania ARCHES, analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



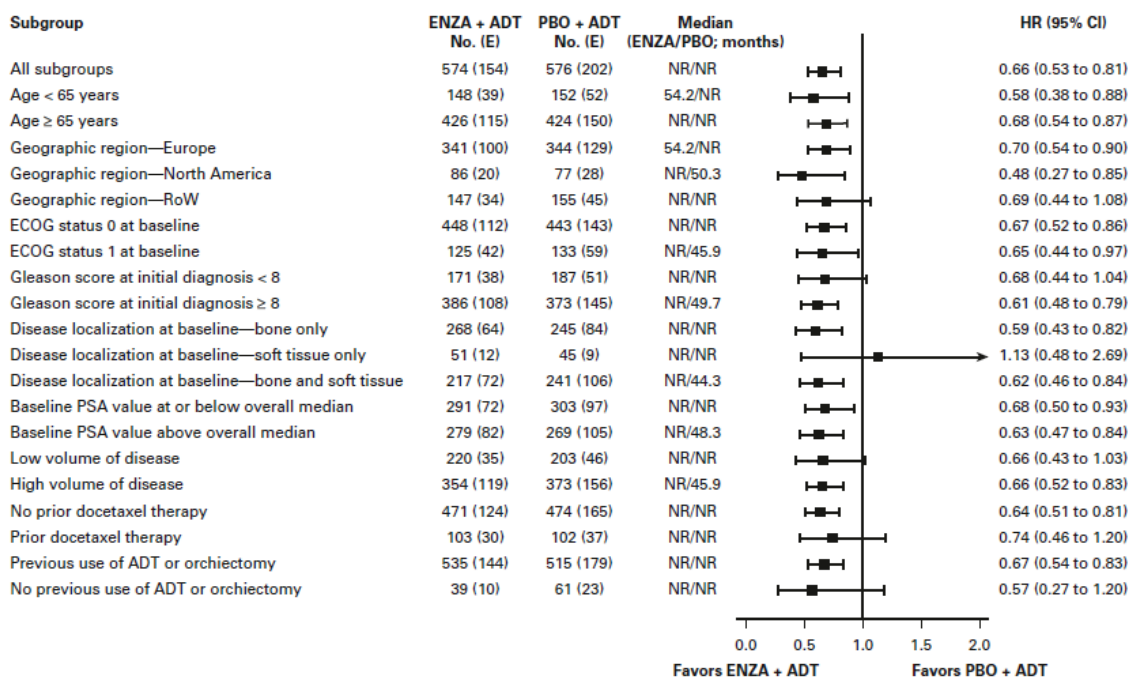
Korzyść kliniczna ze stosowania ENZ+ADT była ogólnie spójna we wcześniej określonych podgrupach, za wyjątkiem chorych z przerzutami wyłącznie do tkanek miękkich. Autorzy tłumaczą te wyniki niewielką liczbą chorych w podgrupie.

Poniżej zaprezentowano krzywą OS oraz wyniki analizy przeżycia w podgrupach.

Rysunek 10.
Wyniki OS z badania ARCHES; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



B



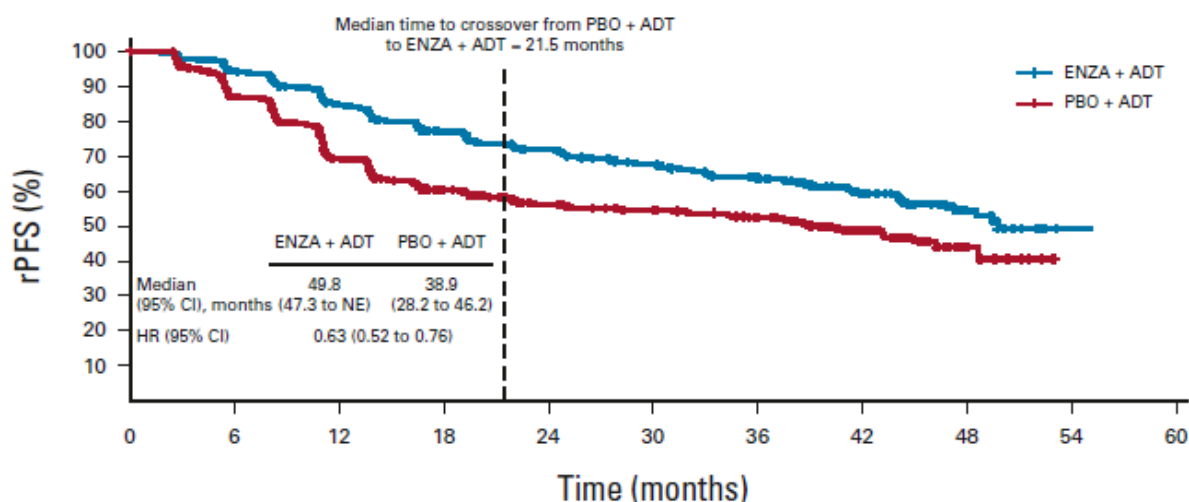
Radiologiczna progresja choroby lub zgon oraz inne drugorzędowe punkty końcowe

W porównaniu z grupą kontrolną, leczenie ENZ+ADT wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu o 37% (HR: 0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)). Mediana rPFS była 11 miesięcy dłuższa w grupie ENZ+ADT vs PLC+ADT. Istotna statystycznie redukcja ryzyka zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT była nadal obserwowana po zastosowaniu korekty rPFS za pomocą metody RPSFT.

Poniżej zaprezentowano krzywe rPFS.

Rysunek 11.

Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania ARCHES; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)

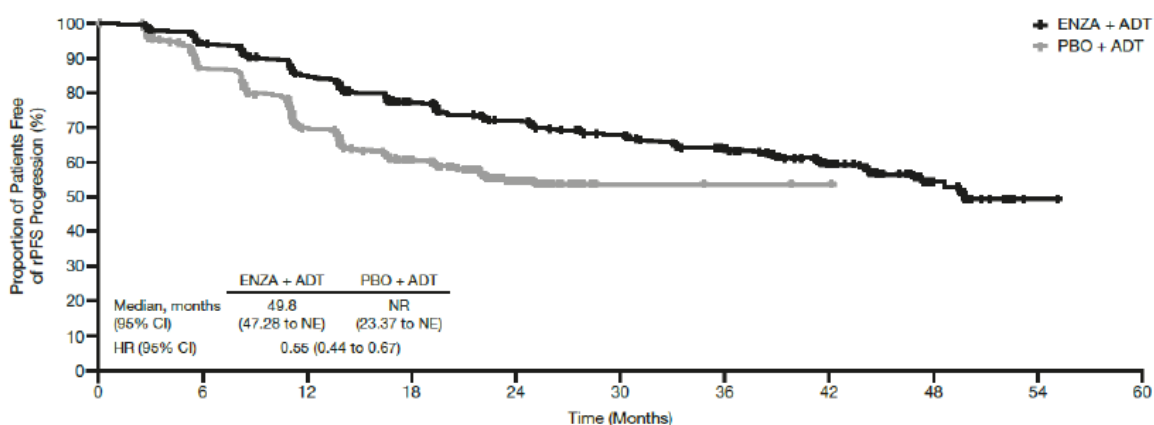


No. at risk:

ENZA + ADT	574	542	516	484	449	418	391	365	346	324	309	294	272	220	150	83	37	13	1	0	0
PBO + ADT	576	525	468	415	333	271	240	199	181	169	165	159	148	124	84	42	14	5	0	0	0

Rysunek 12.

Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania ARCHES, analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)



No. at Risk

ENZA + ADT	574	542	516	484	449	418	391	365	346	324	309	294	272	220	150	83	37	13	1	0	0
PBO + ADT	576	527	470	415	335	273	240	192	86	15	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0

Dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych m.in. czasu do progresji PSA, czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE) oraz

czasu do wystąpienia oporności na kastrację również obserwowano wyższą skuteczność ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT.

Podsumowanie wyników dla kluczowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Podsumowanie wyników z analizy finalnej na podstawie badania ARCHES; data odcięcia 28.05.2021 r.

Badanie (publikacja)	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (49,7; n/o)	576	0,66 (0,53; 0,81)	TAK p<0,001
OS – analiza wrażliwości RPSFT [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (n/o; n/o)	574	47,7 (43,3; n/o)	576	0,57 (0,45; 0,70)	TAK p<0,001
Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (n/o; n/o)	574	40,5 (26,3; n/o)	576	0,38 (0,31; 0,48)	TAK
rPFS wg badacza [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	49,8 (47,3; n/o)	574	38,9 (28,2; 46,2)	576	0,63 (0,52; 0,76)	TAK
Czas do progresji PSA [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (n/o; n/o)	574	16,8 (14,8; 34,0)	576	0,28 (0,22; 0,35)	TAK
Czas do pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	33,4 (24,8; 44,2)	574	19,6 (16,7; 27,2)	576	0,88 (0,73; 1,05)	NIE
Czas do pierwszego SSE [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (n/o; n/o)	576	0,49 (0,37; 0,65)	TAK
Czas do wystąpienia oporności na kastrację [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	n/o (49,5; n/o)	574	14,0 (13,1; 16,6)	576	0,39 (0,33; 0,47)	TAK
Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	11,6 (11,1; 14,1)	574	11,1 (8,8; 13,8)	576	0,92 (0,80; 1,07)	NIE
Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF [mies.]						
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	8,5 (8,3; 11,1)	574	8,3 (5,7; 8,5)	576	0,96 (0,83; 1,10)	NIE

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa oceniono jako zbieżny z profilem określonym w ramach analizy śródkresowej. Stosowanie enzalutamidu w dłuższym horyzoncie czasowym było dobrze tolerowane oraz nie obserwowano nowych sygnałów związanych z toksycznością terapii. Szczegółową ocenę bezpieczeństwa dla analizy finalnej przedstawiono w Rozdziale 6.1.6 bazując na *ab. konf. ESMO 2021*.

6. Ocena bezpieczeństwa ENZ+ADT vs ADT; porównanie bezpośrednie

Analizę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem PLC+ADT przeprowadzono na podstawie badania *ARCHES* (publikacja *Iguchi 2021, Armstrong 2019*), *ENZAMET* (publikacja *Davis 2019*) i *Vaishampayan 2021* względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W badaniu *ARCHES* mediana czasu trwania leczenia wyniosła w grupie ENZ+ADT 12,8 miesiąca (zakres: 0,2; 26,6) oraz w grupie PLC+ADT 11,6 miesiąca (zakres: 0,2; 24,6).

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

6.1.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W czasie analizy śródkresowej zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2,4% chorych z grupy badanej i 1,7% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.

Z kolei wyniki dla analizy finalnej wskazują, że w grupie badanej nie wystąpiło żadne TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu, podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpiło jedno takie zdarzenie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu									
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	14 (2,4)	572	10 (1,7)	574	1,42 (0,62; 3,21)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem prowadzące do zgonu									
<i>ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)</i>	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w badaniu *ARCHES* wystąpiły u 3,8% i 2,8% chorych, odpowiednio w grupie otrzymującej ENZ+ADT oraz PLC+ADT. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem									
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	22 (3,8)	572	16 (2,8)	574	1,40 (0,72; 2,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.3. Zdarzenia niepożądana prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem

6.1.3.1. Badanie *Vaishampayan 2021*

W badaniu *Vaishampayan 2021* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych lub związanych z badanym lekiem o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania w grupie leczonej enzalutamidem najczęściej występowały: nadciśnienie (u 8,6% chorych) oraz omdlenia (u 5,7% chorych). U 1 chorego zakończono leczenie z powodu wystąpienia ataku (ang. *seizure*). W grupie kontrolnej najczęściej raportowano zmęczenie (u 5,9% chorych). Pozostałe zdarzenia tj. nadciśnienie, uderzenie gorąca i reakcje w miejscu iniekcji występowały nie częściej niż u 1 chorego (2,9%).

W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem stopnia 4. lub 5.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 43.

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem na podstawie badania *Vaishampayan 2021*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT***		ADT***		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d**	Atak (ang. <i>seizure</i>)	3.	1 (2,9)	35	0 (0,0)	34	7,18 (0,14; 362,04)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d**	Nadciśnienie	3.	3 (8,6)	35	1 (2,9)	34	3,09 (0,31; 31,32)	0,06 (-0,05; 0,17)	NIE
		Omdlenie		2 (5,7)	35	0 (0,0)	34	7,40 (0,45; 120,73)	0,06 (-0,03; 0,15)	NIE
		Uderzenia gorąca		0 (0,0)	35	1 (2,9)	34	0,13 (0,003; 6,63)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d**	Zmęczenie	3.	0 (0,0)	35	2 (5,9)	34	0,13 (0,008; 2,08)	-0,06 (-0,15; 0,03)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d**	Reakcje w miejscu iniekcji	3.	0 (0,0)	35	1 (2,9)	34	0,13 (0,003; 6,63)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Vaishampayan 2021</i>	b/d**	Wzrost masy ciała	3.	1 (2,9)	35	0 (0,0)	34	7,18 (0,14; 362,04)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

**w badaniu nie przedstawiono mediany czasu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa (jedynie mediany dla analizy OS i analizy TPSA)

***po randomizacji 1 chory w każdej z grup nie otrzymał leku

6.1.3.2. Badanie *ARCHES*

W badaniu *ARCHES* zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zgłoszono u 53% chorych leczonych ENZ+ADT oraz u ok. 47% chorych stosujących ADT. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była istotnie statystycznie większa w grupie ENZ.

Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem niecałe 3% chorych leczonych ENZ+ADT oraz nieco ponad 2% chorych stosujących ADT przerwało leczenie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 44.

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% ci)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem											
<i>ARCHES (Iguchi 2021)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	Dowolny	303 (53,0)	572	268 (46,7)	574	1,29 (1,02; 1,62)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem											
<i>ARCHES (Iguchi 2021)</i>	14,4 mies. Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Dowolny	16 (2,8)	572	12 (2,1)	574	1,35 (0,63; 2,87)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły ogółem u 18,2% chorych z grupy badanej i 19,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 14,7% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 15,7% chorych w grupie ADT+PLC. Różnice między grupami również nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	104 (18,2)	572	112 (19,5)	574	0,92 (0,68; 1,23)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
			≥3	84 (14,7)	572	90 (15,7)	574	0,93 (0,67; 1,28)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.5. Zdarzenia niepożądane

6.1.5.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *ARCHES* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 85,1% oraz 85,9%. Z kolei zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 24,3% chorych w grupie badanej i 25,6% chorych w grupie kontrolnej. W wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 7,2% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 5,2% chorych w grupie ADT+PLC. Odpowiednio 4,4% i 1,9% chorych w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC wymagało redukcji dawki badanego leku w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna. Dla żadnych pozostałych, wskazanych powyżej zdarzeń niepożądanych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%). Z kolei w grupie PLC+ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%). Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany o stopniu nasilenia ≥ 3 było nadciśnienie, które odnotowano u 3,3% i 1,7% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,0% chorych. Dla wszystkich poszczególnych zdarzeniach w ramach kategorii głównych różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zdarzenie niepożądane ogółem	Dowolny	487 (85,1)	572	493 (85,9)	574	0,94 (0,68; 1,31)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
			≥3	139 (24,3)	572	147 (25,6)	574	0,93 (0,71; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		Dowolny	41 (7,2)	572	30 (5,2)	574	1,40 (0,86; 2,28)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki badanego leku			25 (4,4)	572	11 (1,9)	574	2,34 (1,14; 4,80)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK	
ARCHES (Iguchi 2021)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku		42 (7,3)	572	36 (6,3)	574	1,18 (0,75; 1,88)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ARCHES (Iguchi 2021)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Dowolny	23 (4,0)	572	26 (4,5)	574	0,88 (0,50; 1,57)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Obrzęk obwodowy	Dowolny	29 (5,1)	572	38 (6,6)	574	0,75 (0,46; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
			≥3	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
		Zawroty głowy	Dowolny	29 (5,1)	572	20 (3,5)	574	1,48 (0,83; 2,65)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..		≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Nadciśnienie	Dowolny	46 (8,0)	572	32 (5,6)	574	1,48 (0,93; 2,36)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
			≥3	19 (3,3)	572	10 (1,7)	574	1,94 (0,89; 4,20)	0,02 (-0,00; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Nudności	Dowolny	37 (6,5)	572	29 (5,1)	574	1,30 (0,79; 2,14)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
			≥3	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
		Biegunka	Dowolny	34 (5,9)	572	33 (5,7)	574	1,04 (0,63; 1,70)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
		Zaparcia	Dowolny	28 (4,9)	572	31 (5,4)	574	0,90 (0,53; 1,52)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>ARCHES (Iguchi 2021)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,004 (-0,002; 0,01)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Ból stawów	Dowolny	70 (12,2)	572	61 (10,6)	574	1,17 (0,81; 1,69)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	4 (0,7)	574	0,50 (0,09; 2,74)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
		Ból pleców	Dowolny	43 (7,5)	572	62 (10,8)	574	0,67 (0,45; 1,01)	-0,03 (-0,07; 0,00)	NIE
			≥3	5 (0,9)	572	3 (0,5)	574	1,68 (0,40; 7,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
		Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	36 (6,3)	572	23 (4,0)	574	1,61 (0,94; 2,75)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
			≥3	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Uderzenia gorąca	Dowolny	155 (27,1)	572	128 (22,3)	574	1,30 (0,99; 1,70)	0,05 (-0,00; 0,10)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
		Zmęczenie	Dowolny	112 (19,6)	572	88 (15,3)	574	1,34 (0,99; 1,83)	0,04 (-0,00; 0,09)	NIE
			≥3	5 (0,9)	572	6 (1,0)	574	0,83 (0,25; 2,75)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Astenia	Dowolny	31 (5,4)	572	28 (4,9)	574	1,12 (0,66; 1,89)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
			≥3	6 (1,0)	572	3 (0,5)	574	2,02 (0,50; 8,11)	0,01 (-0,00; 0,02)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	35 (6,1)	572	44 (7,7)	574	0,79 (0,50; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.5.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu *ARCHES* w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

Dla poszczególnych zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczynioruchowego, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci, utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o dowolnym stopniu nasilenia, które występowały najczęściej to zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie PLC+ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie PLC+ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie PLC+ADT).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o stopniu nasilenia wynoszącym co najmniej 3, które występowały najczęściej to nadciśnienie (3,3% w grupie ENZ+ADT i 2,1% w grupie PLC+ADT), zmęczenie (1,7% w grupie ENZ+ADT i 1,6% w grupie PLC+ADT) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (1,6% w grupie ENZ+ADT i 2,1% w grupie PLC+ADT).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania											
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..	Drugi nowotwór pierwotny	Dowolny	11 (1,9)	572	11 (1,9)	574	1,00 (0,43; 2,33)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			≥3	9 (1,6)	572	7 (1,2)	574	1,29 (0,48; 3,50)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..	Obrzęk naczynioruchowy	Dowolny	7 (1,2)	572	1 (0,2)	574	7,10 (0,87; 57,89)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK
			≥3	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..	Zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci	Dowolny	26 (4,5)	572	12 (2,1)	574	2,23 (1,11; 4,46)	0,02 (0,004; 0,05)	50 (20; 250)	TAK
			≥3	4 (0,7)	572	0 (0,0)	574	7,45 (1,05; 53,05)	0,01 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..	Drgawki (ang. <i>convulsion</i>)	Dowolny	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utrata przytomności	Dowolny	9 (1,6)	572	1 (0,2)	574	9,16 (1,16; 72,54)	0,01 (0,003; 0,02)	100 (50; 333)	TAK
			≥3	6 (1,0)	572	1 (0,2)	574	6,07 (0,73; 50,61)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Dowolny	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r..	Choroba niedokrwienna serca	Dowolny	10 (1,7)	572	8 (1,4)	574	1,26 (0,49; 3,21)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			≥3	3 (0,5)	572	6 (1,0)	574	0,50 (0,12; 2,01)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Nadciśnienie	Dowolny	49 (8,6)	572	36 (6,3)	574	1,40 (0,90; 2,19)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			≥3	19 (3,3)	572	12 (2,1)	574	1,61 (0,77; 3,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Dowolny	13 (2,3)	572	9 (1,6)	574	1,46 (0,62; 3,44)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			≥3	6 (1,0)	572	5 (0,9)	574	1,21 (0,37; 3,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Wysypka	Dowolny	15 (2,6)	572	9 (1,6)	574	1,69 (0,73; 3,90)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
		Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	Dowolny	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	Dowolny	151 (26,4)	572	159 (27,7)	574	0,94 (0,72; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
			≥3	9 (1,6)	572	12 (2,1)	574	0,75 (0,31; 1,79)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zmęczenie	Dowolny	138 (24,1)	572	112 (19,5)	574	1,31 (0,99; 1,74)	0,05 (-0,00; 0,09)	n/d	NIE
			≥3	10 (1,7)	572	9 (1,6)	574	1,12 (0,45; 2,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
			Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Zmniejszenie liczby neutrofilii	≥3	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca Data odcięcia: 14.10.2018 r.	Upadek	Dowolny	21 (3,7)	572	15 (2,6)	574	1,42 (0,72; 2,78)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
		Złamania	Dowolny	37 (6,5)	572	24 (4,2)	574	1,58 (0,94; 2,69)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	NIE
			≥3	6 (1,0)	572	6 (1,0)	574	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.5.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zaistniałe w czasie 6-miesiący

W badaniu *ENZAMET* w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*) zaistniałe w czasie 6-miesiący leczenia.

Do najczęściej obserwowanych kategorii zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w grupie ENZ+ADT i ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem (na niekorzyść enzalutamidu).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w obu grupach było zmęczenie. Odnotowano je ogółem u 54,0% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia; 2,3% chorych) z grupy ENZ+ADT i 34,9% chorych (o ≥ 3 . stopniu nasilenia; 0,3% chorych) z grupy ADT. Zarówno dla zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, jak i o 1., 2. i 3. stopniu nasilenia różnice między grupami były znamienne statystycznie wskazując na korzyść grupy kontrolnej (NNH odpowiednio 5, 10 i 14).

Dla większości zdarzeń niepożądanych różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę zmienną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia (jak wspomniano wyżej o dowolnym, 1., 2. i 3. stopniu nasilenia) oraz w przypadku nudności (o dowolnym i 1. stopniu nasilenia). Nudności o dowolnym stopniu nasilenia występowały u 12,6% chorych w grupie ENZ+ADT i 6,1% chorych w grupie ADT. Z kolei nudności o 1. stopniu nasilenia raportowano u 10,7% chorych w grupie ENZ+ADT i 5,8% w grupie ADT.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesiący na podstawie badania ENZAMET

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania											
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	44 (14,2)	309	42 (13,5)	312	1,07 (0,68; 1,68)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
			1.	6 (1,9)	309	9 (2,9)	312	0,67 (0,23; 1,90)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			2.	31 (10,0)	309	24 (7,7)	312	1,34 (0,77; 2,34)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			3.	7 (2,3)	309	7 (2,2)	312	1,01 (0,35; 2,91)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Infekcja odbytu	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Infekcja pęcherza	Dowolny	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*	
				n (%)	N	n (%)	N					
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Infekcja oskrzeli	Dowolny	2 (0,6)	309	0	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE	
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			2.	2 (0,6)	309	0 (0,0)	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE	
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Infekcja związana z cewnikiem	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)		n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)		n/d	NIE	
		5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d		NIE		
		Zakaźne zapalenie spojówek	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			Dowolny	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312		0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zakaźne zapalenie jelit	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie oka	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312		7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)		n/d	NIE	
		Zakażenia dziąseł	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Inne zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Dowolny	13 (4,2)	309	8 (2,6)	312	1,67 (0,68; 4,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			1.	5 (1,6)	309	6 (1,9)	312	0,84 (0,25; 2,78)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
2.	7 (2,3)		309	2 (0,6)	312	3,59 (0,74; 17,43)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE		
3.	1 (0,3)		309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
4.	0 (0,0)		309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie warg	5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie płuc	Dowolny	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	1 (0,3)	312	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	1 (0,3)	312	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie błony śluzowej	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie paznokci	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
		Paronychia	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
		Zakażenie grąca	Dowolny	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
		Zapalenie gardła	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312				

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*	
				n (%)	N	n (%)	N					
		Wysypka krostkowa	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Zakaźny nieżyt nosa	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie ślinianek	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312			0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Posocznica	Dowolny	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312		0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
2.	0 (0,0)		309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d			NIE		
3.	0 (0,0)		309	0 (0,0)	312	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d			NIE		
4.	0 (0,0)		309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	0,00 (-0,01; 0,01)			n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	Dowolny	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie skóry	Dowolny	5 (1,6)	309	5 (1,6)	312	1,01 (0,29; 3,52)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			1.	1 (0,3)	309	3 (1,0)	312	0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			2.	3 (1,0)	309	1 (0,3)	312	3,05 (0,32; 29,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	1 (0,3)	312	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenia zęba	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	6 (1,9)	309	8 (2,6)	312	0,75 (0,26; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	5 (1,6)	309	7 (2,2)	312	0,72 (0,22; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	1 (0,3)	312	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dowolny	9 (2,9)	309	10 (3,2)	312	0,91 (0,36; 2,26)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		Zakażenie dróg moczowych	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	6 (1,9)	309	6 (1,9)	312	1,01 (0,32; 3,17)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			3.	3 (1,0)	309	3 (1,0)	312	1,01 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
5.	0 (0,0)		309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	29 (9,4)	309	26 (8,3)	312	1,14 (0,65; 1,98)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
			1.	23 (7,4)	309	22 (7,1)	312	1,06 (0,58; 1,94)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			2.	4 (1,3)	309	3 (1,0)	312	1,35 (0,30; 6,09)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			3.	2 (0,6)	309	1 (0,3)	312	2,03 (0,18; 22,46)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)		n/d	NIE	
		Niedokrwistość	Dowolny	19 (6,1)	309	19 (6,1)	312	1,01 (0,52; 1,95)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			1.	17 (5,5)	309	16 (5,1)	312	1,08 (0,53; 2,17)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	2 (0,6)	312	0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			3.	1 (0,3)	309	1 (0,3)	312	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego	Dowolny	9 (2,9)	309	7 (2,2)	312	1,31 (0,48; 3,55)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			1.	6 (1,9)	309	6 (1,9)	312	1,01 (0,32; 3,17)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			2.	3 (1,0)	309	1 (0,3)	312	3,05 (0,32; 29,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Hiperkomórkowość szpiku kostnego	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
5.	0 (0,0)		309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d		NIE		
Zaburzenia układu immunologicznego											
	6 mies.	Ogółem	Dowolny	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>ENZAMET (Davis 2019)</i>			1.	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE	
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Dowolny	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)		-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE	
		Reakcje alergiczne	1.	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Anafilaksja	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
				5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Zaburzenia układu nerwowego										
<i>ENZAMET (Davis 2019)</i>	6 mies.	Ogółem	Dowolny	21 (6,8)	309	18 (5,8)	312	1,19 (0,62; 2,28)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
			1.	20 (6,5)	309	16 (5,1)	312	1,28 (0,65; 2,52)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE	
			2.	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE	
			3.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dysestezja	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Parestezja	Dowolny	9 (2,9)	309	6 (1,9)	312	1,53 (0,54; 4,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			1.	9 (2,9)	309	6 (1,9)	312	1,53 (0,54; 4,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Obwodowa neuropatia ruchowa	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	10 (3,2)	309	12 (3,8)	312	0,84 (0,36; 1,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			1.	10 (3,2)	309	10 (3,2)	312	1,01 (0,41; 2,46)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Łzawienie oczu	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
			1.	2 (0,6)	309	0 (0,0)	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			2.	3 (1,0)	309	0 (0,0)	312	7,51 (0,78; 72,46)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia słuchu	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Szumy uszne	Dowolny	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
			1.	2 (0,6)	309	0 (0,0)	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			2.	3 (1,0)	309	0 (0,0)	312	7,51 (0,78; 72,46)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	66 (21,4)	309	33 (10,6)	312	2,30 (1,46; 3,61)	0,11 (0,05; 0,16)	9 (6; 20)	TAK
			1.	54 (17,5)	309	28 (9,0)	312	2,15 (1,32; 3,49)	0,09 (0,03; 0,14)	11 (7; 33)	TAK
			2.	11 (3,6)	309	5 (1,6)	312	2,27 (0,78; 6,60)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biegunka	Dowolny	24 (7,8)	309	14 (4,5)	312	1,79 (0,91; 3,53)	0,03 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
			1.	19 (6,1)	309	10 (3,2)	312	1,98 (0,90; 4,33)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
			2.	5 (1,6)	309	4 (1,3)	312	1,27 (0,34; 4,76)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Dowolny	3 (1,0)	309	0 (0,0)	312	7,51 (0,78; 72,46)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			1.	2 (0,6)	309	0 (0,0)	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nudności	Dowolny	39 (12,6)	309	19 (6,1)	312	2,23 (1,26; 3,95)	0,07 (0,02; 0,11)	14 (9; 50)	TAK
			1.	33 (10,7)	309	18 (5,8)	312	1,95 (1,07; 3,55)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
			2.	5 (1,6)	309	1 (0,3)	312	5,12 (0,59; 44,04)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
			3.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	5 (1,6)	309	7 (2,2)	312	0,72 (0,22; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			1.	3 (1,0)	309	7 (2,2)	312	0,43 (0,11; 1,67)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			2.	2 (0,6)	309	0 (0,0)	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Łysienie	Dowolny	4 (1,3)	309	5 (1,6)	312	0,81 (0,21; 3,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*		
				n (%)	N	n (%)	N						
			1.	3 (1,0)	309	5 (1,6)	312	0,60 (0,14; 2,54)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE		
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
		Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	0,00 (-0,01; 0,01)		n/d	NIE			
		Przebarwienia paznokci	1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
		Utrata paznokci	Dowolny	1 (0,3)	309	2 (0,6)	312		0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			1.	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE		
			2.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
		ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
					1.	14 (4,5)	309	5 (1,6)	312	2,91 (1,04; 8,19)	0,03 (0,00; 0,06)	n/d	NIE
2.	4 (1,3)				309	2 (0,6)	312	2,03 (0,37; 11,18)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
3.	0 (0,0)				309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
4.	0 (0,0)				309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Ból mięśni	5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
			1.	14 (4,5)	309	5 (1,6)	312	2,91 (1,04; 8,19)	0,03 (0,00; 0,06)	n/d	NIE
			2.	4 (1,3)	309	2 (0,6)	312	2,03 (0,37; 11,18)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	178 (57,6)	309	126 (40,4)	312	2,01 (1,46; 2,76)	0,17 (0,09; 0,25)	5 (4; 11)	TAK
			1.	135 (43,7)	309	115 (36,9)	312	1,33 (0,96; 1,83)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			2.	36 (11,7)	309	10 (3,2)	312	3,98 (1,94; 8,18)	0,08 (0,04; 0,13)	12 (7; 25)	TAK
			3.	7 (2,3)	309	1 (0,3)	312	7,21 (0,88; 58,94)	0,02 (0,002; 0,04)	50 (500; 25)	TAK
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Obrzęk kończyn	Dowolny	11 (3,6)	309	15 (4,8)	312	0,73 (0,33; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			1.	7 (2,3)	309	14 (4,5)	312	0,49 (0,20; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
			2.	4 (1,3)	309	1 (0,3)	312	4,08 (0,45; 36,70)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmęczenie	Dowolny	167 (54,0)	309	109 (34,9)	312	2,19 (1,59; 3,02)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
			1.	128 (41,4)	309	99 (31,7)	312	1,52 (1,10; 2,11)	0,10 (0,02; 0,17)	10 (5; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			2.	32 (10,4)	309	9 (2,9)	312	3,89 (1,82; 8,29)	0,07 (0,04; 0,11)	14 (9; 25)	TAK
			3.	7 (2,3)	309	1 (0,3)	312	7,21 (0,88; 58,94)	0,02 (0,002; 0,04)	50 (25; 500)	TAK
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gorączka	Dowolny	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Reakcja związana z infuzją	Dowolny	n/o	309	n/o	312	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
			1.	n/o	309	n/o	312			n/d	NIE
			2.	n/o	309	n/o	312			n/d	NIE
			3.	n/o	309	n/o	312			n/d	NIE
			4.	n/o	309	n/o	312			n/d	NIE
			5.	n/o	309	n/o	312			n/d	NIE
		Wynacznienie w miejscu infuzji	Dowolny	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	Dowolny	8 (2,6)	309	4 (1,3)	312	2,05 (0,61; 6,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			1.	7 (2,3)	309	4 (1,3)	312	1,78 (0,52; 6,16)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (1,6)	309	2 (0,6)	312	2,55 (0,49; 13,24)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			1.	4 (1,3)	309	2 (0,6)	312	2,03 (0,37; 11,18)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczba płytek krwi	Dowolny	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1.	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			2.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

6.1.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

6.1.6.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Wyniki analizy finalnej wskazują, że w badaniu *ARCHES* częstość występowania TEAE w grupie ENZ+ADT oraz PLC+ADT wyniosła odpowiednio 90,9% oraz 87,8%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Z kolei TEAE prowadzące do zakończenia leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT niż w grupie ADT (13,8% vs 5,6%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
<i>ARCHES</i> (ab. <i>konf. ESMO 2021</i>)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	TEAE ogółem	520 (90,9)	572	504 (87,8)	574	1,39 (0,95; 2,03)	0,03 (-0,005; 0,07)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	79 (13,8)	572	32 (5,6)	574	2,71 (1,77; 4,17)	0,08 (0,05; 0,12)	12 (8; 20)	TAK

6.1.6.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania

Dla poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania różnicę istotną statystycznie między grupą ENZ+ADT vs ADT stwierdzono w przypadku następujących zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia: drugi pierwotny nowotwór złośliwy, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci, utrata przytomności, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe, wysypka, zdarzenia mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, upadek i złamania. Powyższe zdarzenia występowały częściej w grupie ENZ+ADT.

W przypadku TEAE szczególnego zainteresowania o 3.-4. stopniu nasilenia istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano dla utraty przytomności, nadciśnienia oraz złamań. Powyższe zdarzenia występowały częściej w grupie ENZ+ADT.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania na podstawie badania ARCHES

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAE szczególnego zainteresowania											
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy	Dowolny	23 (4,0)	572	11 (1,9)	574	2,14 (1,04; 4,44)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1000)	TAK
			3.-4.	16 (2,8)	572	7 (1,2)	574	2,33 (0,95; 5,71)	0,02 (-0,0004; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Obrzęk naczynioruchowy	Dowolny	10 (1,7)	572	1 (0,2)	574	10,20 (1,30; 79,91)	0,02 (0,005 0,03)	50 (33; 200)	TAK
			3.-4.	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci	Dowolny	38 (6,6)	572	15 (2,6)	574	2,65 (1,44; 4,88)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK
			3.-4.	4 (0,7)	572	0 (0,0)	574	7,45 (1,05; 53,05)	0,01 (-0,0006; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Drgawki (ang. <i>convulsion</i>)	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.-4.	3 (0,5)	572	2 (0,3)	574	1,51 (0,25; 9,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utrata przytomności	Dowolny	15 (2,6)	572	2 (0,3)	574	7,70 (1,75; 33,83)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
			3.-4.	9 (1,6)	572	1 (0,2)	574	9,16 (1,16; 72,54)	0,01 (0,003; 0,02)	100 (50; 333)	TAK
			Dowolny	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	3.-4.	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Choroba niedokrwienna serca	Dowolny	26 (4,5)	572	11 (1,9)	574	2,44 (1,19; 4,98)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
			3.-4.	7 (1,2)	572	8 (1,4)	574	0,88 (0,32; 2,43)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Nadciśnienie	Dowolny	82 (14,3)	572	39 (6,8)	574	2,30 (1,54; 3,43)	0,08 (0,04; 0,11)	12 (9; 25)	TAK
			3.-4.	29 (5,1)	572	13 (2,3)	574	2,30 (1,19; 4,48)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
		Inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Dowolny	25 (4,4)	572	10 (1,7)	574	2,58 (1,23; 5,42)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
			3.-4.	10 (1,7)	572	4 (0,7)	574	2,54 (0,79; 8,13)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zaburzenia wątroby	Dowolny	34 (5,9)	572	35 (6,1)	574	0,97 (0,60; 1,58)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			3.-4.	8 (1,4)	572	4 (0,7)	574	2,02 (0,61; 6,75)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Wysypka	Dowolny	22 (3,8)	572	10 (1,7)	574	2,26 (1,06; 4,81)	0,02 (0,002; 0,04)	50 (25; 500)	TAK
			3.-4.	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			Dowolny	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	3.-4.	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	Dowolny	223 (39,0)	572	171 (29,8)	574	1,51 (1,18; 1,92)	0,09 (0,04; 0,15)	11 (6; 25)	TAK
			3.-4.	14 (2,4)	572	17 (3,0)	574	0,82 (0,40; 1,68)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zaburzenia nerek	Dowolny	11 (1,9)	572	4 (0,7)	574	2,79 (0,88; 8,83)	0,01 (-0,0009; 0,03)	n/d	NIE
			3.-4.	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zmęczenie	Dowolny	184 (32,2)	572	118 (20,6)	574	1,83 (1,40; 2,40)	0,12 (0,07; 0,17)	8 (5; 14)	TAK
			3.-4.	16 (2,8)	572	11 (1,9)	574	1,47 (0,68; 3,20)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	8 (1,4)	572	4 (0,7)	574	2,02 (0,61; 6,75)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
			3.-4.	4 (0,7)	572	2 (0,3)	574	2,01 (0,37; 11,04)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.-4.	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
ARCHES (ab. konf. ESMO 2021)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021 r.	Upadek	Dowolny	58 (10,1)	572	19 (3,3)	574	3,30 (1,94; 5,61)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
			3.-4.	7 (1,2)	572	3 (0,5)	574	2,36 (0,61; 9,16)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Złamania	Dowolny	77 (13,5)	572	31 (5,4)	574	2,72 (1,76; 4,21)	0,08 (0,05; 0,11)	12 (9; 20)	TAK
			3.-4.	20 (3,5)	572	9 (1,6)	574	2,27 (1,03; 5,04)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1 000)	TAK

*na podstawie obliczeń własnych

7. Ocena skuteczności ENZ vs DOC i RT (NMA)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu względem docetakselu i radioterapii określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR);
- czas do progresji PSA (TPSA).

W ramach metaanalizy sieciowej ocenę punktów końcowych przeprowadzono w następujących populacjach chorych:

- ogólnej (TP, ang. *total population*);
- chorych z dużą objętością choroby (HV, ang. *high volume*);
- chorych z małą objętością choroby (LV, ang. *low volume*);
- chorych wcześniej leczonych miejscowo (PTL, ang. *previous local treatment*).

Wyniki dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową w przypadku porównania enzalutamidu z docetaksem i terapią deprywacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniano wyniki dla radioterapii wyłącznie w tej populacji.

Metaanalizę sieciową przeprowadzono w dwóch wariantach; wariacie uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* oraz wariacie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*.

W badaniu *GETUG AFU-15* odnotowano większy odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 oraz niższy odsetek chorych z dużą objętością choroby i wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 w porównaniu z pozostałymi badaniami włączonymi do analizy. Powyższe sugeruje, iż chorzy włączeni do badania *GETUG AFU-15* charakteryzowali się lepszym rokowaniem w odniesieniu do czasu przeżycia. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również publikację *Gravis 2018*, w której przedstawiono wyniki zbiorczej analizy OS z badań *GETUG AFU-15* oraz *CHAARTED*. Wnioski autorów wskazują na brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami chorych o dużej i małej objętości choroby w ww.

badaniach. Z związku z powyższym zdecydowano o włączenie badania *GETUG AFU-15* do metaanalizy pomimo niższego odsetka chorych o dużej objętości choroby i wykonaniu obliczeń w dwóch wariantach.

W ramach NMA uwzględniono dwie definicje rPFS z badania *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4* tj. PFS i MPFS, których definicje zaprezentowano w Tabeli 7.

Jako wariant podstawowy w niniejszej NMA należy traktować analizę uwzględniającą badanie *GETUG AFU-15* oraz definicję PFS z badań *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4*.

W ramach analizy wykonano dodatkowo porównania pośrednie metodą Buchera, które stanowi wewnętrzną walidację wykonanych obliczeń (Załącznik 11.1), przy czym wyniki NMA stanowią główne źródła wnioskowania na temat skuteczności enzalutamidu względem docetakselu i radioterapii. Z kolei dla porównania ENZ vs ADT jako główne źródło wnioskowania o skuteczności terapii należy przyjąć porównanie bezpośrednie. W tabelach wynikowych NMA terapia ADT jest pokazywane z przyczyn technicznych do budowania sieci.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej dla wszystkich leków uwzględnionych w konstrukcji sieci a następnie jej wyniki.

7.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej. Dane te przedstawiono w formie tabelarycznej.

Nie opracowywano ich interpretacji, gdyż nie stanowią one co do zasady wyników analizy.

7.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

Tabela 51.
Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Populacja ogólna (TP)					
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	ENZ+ADT	574	ADT+PLC	576	0,39 (0,30; 0,50)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	362	ADT	724	0,69 (0,59; 0,81)*
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	362	ADT	724	0,72 (0,62; 0,84)**
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	192	ADT	193	0,69 (0,55; 0,87)
Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	ENZ+ADT	354	ADT+PLC	373	0,43 (0,33; 0,57)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	148	ADT	320	0,68 (0,54; 0,85)*
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	148	ADT	320	0,70 (0,56; 0,87)**
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	92	ADT	91	0,61 (0,44; 0,83)
Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	ENZ+ADT	220	ADT+PLC	203	0,25 (0,14; 0,46)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	124	ADT	238	0,62 (0,45; 0,85)*
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	124	ADT	238	0,67 (0,48; 0,92)**

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
<i>GETUG AFU-15 (Gravis 2016)</i>	DOC+ADT	100	ADT	102	0,81 (0,57; 1,14)
<i>STAMPEDE-4 (Parker 2018)</i>	RT + ADT	410	ADT	409	0,78 (0,63; 0,98)*
<i>STAMPEDE-4 (Parker 2018)</i>	RT + ADT	410	ADT	409	0,80 (0,63; 1,01)**

*PFS; definicja przedstawiona w Rozdziale 3.6.3.1.

**MPFS; definicja przedstawiona w Rozdziale 3.6.3.1.

7.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Tabela 52.
Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Populacja ogólna (TP)					
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	ENZ+ADT	574	ADT	576	0,66 (0,53; 0,81)
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	ENZ+ADT	309	ADT	313	0,53 (0,37; 0,74)
<i>Vaishampayan 2021</i>	ENZ+ADT	36	ADT	35	0,31 (0,13; 0,74)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	397	ADT	393	0,72 (0,59; 0,89)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	362	ADT	724	0,81 (0,69; 0,95)
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	192	ADT	193	0,88 (0,68; 1,14)
Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	ENZ+ADT	354	ADT	373	0,66 (0,52; 0,83)
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	ENZ+ADT	114	ADT	118	0,65 (0,42; 0,99)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	263	ADT	250	0,63 (0,50; 0,79)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	148	ADT	320	0,81 (0,64; 1,02)
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	92	ADT	91	0,78 (0,56; 1,09)
Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
<i>ARCHES</i> (ab. konf. ESMO 2021)	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,66 (0,43; 1,03)
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	ENZ+ADT	195	ADT	195	0,38 (0,21; 0,69)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	134	ADT	143	1,04 (0,70; 1,55)
<i>STAMPEDE-1</i> (Clarke 2019)	DOC+ADT	124	ADT	238	0,76 (0,54; 1,07)
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	100	ADT	102	1,02 (0,67; 1,55)
<i>STAMPEDE-4</i> (Parker 2018)	RT+ADT	410	ADT	409	0,68 (0,52; 0,90)

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
<i>HORRAD</i> (Boevé 2019)	RT+ADT	89	ADT	71	0,68 (0,42; 1,10)
Chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT)					
<i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy)	████████	██	██	██	████████
<i>ENZAMET</i> (Dane od Wnioskodawcy)	████████	██	██	██	████████
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	108	ADT	106	0,97 (0,58; 1,62)
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)	DOC+ADT	62	ADT	46	0,83 (0,47; 1,47)

7.1.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)

Tabela 53.
Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Populacja ogólna (PT)					
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	ENZ+ADT	574	ADT	576	0,28 (0,22; 0,36)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	397	ADT	393	0,61 (0,52; 0,73)
Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)	ENZ+ADT	354	ADT	373	0,32 (0,24; 0,41)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	263	ADT	250	0,58 (0,47; 0,71)
Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,18 (0,10; 0,32)
<i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018)	DOC+ADT	134	ADT	143	0,70 (0,50; 0,96)

7.1.4. Czas do progresji PSA (TPSA)

Tabela 54.
Czas do progresji PSA (TPSA)

Badanie	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Populacja ogólna (PT)					
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	ENZ+ADT	574	ADT	576	0,19 (0,13; 0,26)
<i>Vaishampayan 2021</i>	ENZ+ADT	36	ADT	35	0,15 (0,05; 0,47)
<i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2013)	DOC+ADT	192	ADT	193	0,70 (0,55; 0,89)

7.2. Wyniki NMA

W niniejszych podrozdziałach przedstawiono wyniki NMA dla każdego z analizowanych punktów końcowych. Wyniki przedstawiono w wariancie *fixed effect model* (efekt stały). Wyniki median HR są zbliżone w obu wariantach, natomiast model *random* charakteryzuje się dużo szerszą zmiennością przedziału ufności. Wynika to z małej liczby uwzględnionych badań w metaanalizie. Zatem jedynie wyniki z modelu *fixed effect model* powinny być uwzględniane w ramach dalszej analizy.

7.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

Wyniki NMA dla rPFS wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT** dla wszystkich analizowanych populacji tj. ogólnej (TP), z dużą objętością choroby (HV) oraz z małą objętością choroby (LV), zarówno w wariancie uwzględniającym jak i wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*.

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym definicję PFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,92);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,70).

Z kolei wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie uwzględniającym definicję MPFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła dla wskazanych niżej populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,73);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,90);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67).

Powyższe wyniki wskazują na niewielkie różnice w wartościach parametru HR dla wariantu uwzględniającego definicję PFS lub MPFS. Największą redukcję ryzyka progresji choroby lub

zgonu uzyskano dla populacji o małej objętości choroby, a najmniejszą dla populacji z dużą objętością choroby.

Wyniki NMA dla wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV). **Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupa ADT wyniosła 68%** (HR=0,32 (95% CI: 0,17; 0,62)); wariant uwzględniający definicję PFS oraz 69% (HR=0,31 (0,16; 0,61)); wariant uwzględniający definicję MPFS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Rysunek 13.
Sieć dla rPFS/MPFS

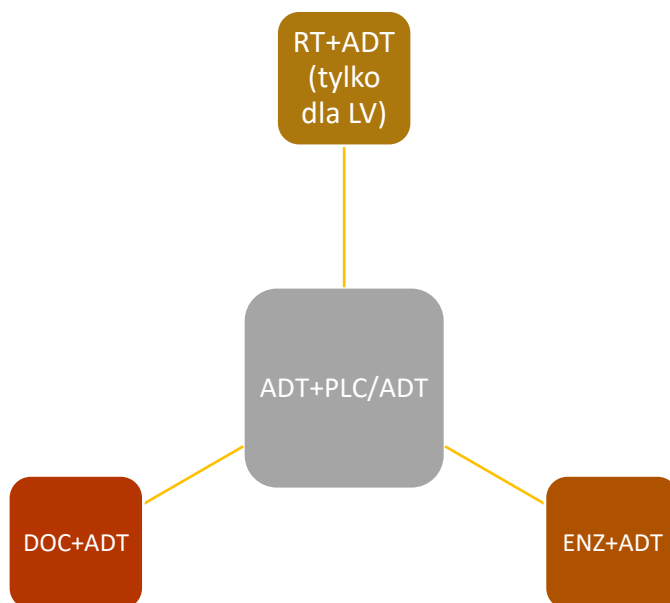


Tabela 55.
Wyniki NMA dla rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z <i>GETUG</i>	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,57 (0,43; 0,75)	0,39 (0,30; 0,50)
	Docetaxel	1,77 (1,33; 2,35)	1 (1; 1)	0,69 (0,61; 0,79)

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
	ADT	2,56 (1,98; 3,31)	1,45 (1,27; 1,65)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,57 (0,42; 0,76)	0,39 (0,30; 0,50)
	Docetaxel	1,77 (1,31; 2,39)	1 (1; 1)	0,69 (0,59; 0,81)
	ADT	2,56 (1,98; 3,31)	1,45 (1,24; 1,7)	1 (1; 1)

Tabela 56.
Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,55 (0,41; 0,73)	0,39 (0,30; 0,50)
	Docetaxel	1,82 (1,37; 2,42)	1 (1; 1)	0,71 (0,63; 0,81)
	ADT	2,56 (1,98; 3,31)	1,41 (1,24; 1,6)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,54 (0,4; 0,73)	0,39 (0,3; 0,5)
	Docetaxel	1,85 (1,37; 2,48)	1 (1; 1)	0,72 (0,62; 0,84)
	ADT	2,56 (1,98; 3,31)	1,39 (1,19; 1,62)	1 (1; 1)

Tabela 57.
Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,66 (0,47; 0,92)	0,43 (0,33; 0,57)
	Docetaxel	1,52 (1,09; 2,12)	1 (1; 1)	0,66 (0,54; 0,79)
	ADT	2,32 (1,76; 3,07)	1,53 (1,27; 1,84)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,63 (0,44; 0,91)	0,43 (0,33; 0,57)
	Docetaxel	1,58 (1,10; 2,26)	1 (1; 1)	0,68 (0,54; 0,85)
	ADT	2,32 (1,76; 3,07)	1,47 (1,17; 1,85)	1 (1; 1)

Tabela 58.
Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,64 (0,46; 0,90)	0,43 (0,33; 0,57)
	Docetaxel	1,56 (1,12; 2,17)	1 (1; 1)	0,67 (0,56; 0,80)
	ADT	2,32 (1,76; 3,07)	1,49 (1,25; 1,79)	1 (1; 1)

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,61 (0,43; 0,88)	0,43 (0,33; 0,57)
	Docetaxel	1,63 (1,14; 2,32)	1 (1; 1)	0,70 (0,56; 0,87)
	ADT	2,32 (1,76; 3,07)	1,43 (1,15; 1,78)	1 (1; 1)

Tabela 59.
Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)			
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT	RT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,36 (0,18; 0,70)	0,25 (0,13; 0,47)	0,32 (0,17; 0,62)
	Docetaxel	2,8 (1,44; 5,42)	1 (1; 1)	0,70 (0,55; 0,89)	0,9 (0,65; 1,24)
	ADT	4 (2,14; 7,44)	1,43 (1,13; 1,81)	1 (1; 1)	1,28 (1,02; 1,6)
	RT	3,12 (1,6; 6,04)	1,11 (0,81; 1,54)	0,78 (0,62; 0,98)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,40 (0,20; 0,82)	0,25 (0,13; 0,47)	0,32 (0,17; 0,62)
	Docetaxel	2,48 (1,23; 4,97)	1 (1; 1)	0,62 (0,45; 0,85)	0,79 (0,54; 1,17)
	ADT	4,00 (2,14; 7,44)	1,61 (1,17; 2,22)	1 (1; 1)	1,28 (1,02; 1,6)
	RT	3,12 (1,6; 6,04)	1,26 (0,85; 1,86)	0,78 (0,62; 0,98)	1 (1; 1)

Tabela 60.
Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)			
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT	RT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,34 (0,18; 0,67)	0,25 (0,13; 0,47)	0,31 (0,16; 0,61)
	Docetaxel	2,93 (1,5; 5,67)	1 (1; 1)	0,73 (0,58; 0,93)	0,91 (0,65; 1,28)
	ADT	4 (2,14; 7,44)	1,37 (1,08; 1,73)	1 (1; 1)	1,25 (0,99; 1,58)
	RT	3,2 (1,64; 6,23)	1,09 (0,78; 1,53)	0,80 (0,63; 1,02)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,37 (0,19; 0,76)	0,25 (0,13; 0,47)	0,31 (0,16; 0,61)
	Docetaxel	2,68 (1,32; 5,38)	1 (1; 1)	0,67 (0,48; 0,93)	0,84 (0,56; 1,25)
	ADT	4,00 (2,14; 7,44)	1,49 (1,08; 2,07)	1 (1; 1)	1,25 (0,99; 1,58)
	RT	3,20 (1,64; 6,23)	1,2 (0,8; 1,79)	0,80 (0,63; 1,02)	1 (1; 1)

7.2.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Wyniki NMA w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* wskazują na **istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT** dla populacji tj. ogólnej (TP), z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PLT). W populacji chorych z dużą objętością choroby (HV) wartość parametru HR również wskazuje na korzyść ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT, jednak różnica między grupami nie jest znamienna statystycznie.

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie podstawowym tzn. uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,94);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,91 (95% CI: 0,71; 1,17);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (0,39; 0,92);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] a najmniejszą dla populacji z dużą objętością choroby (o 4%).

Wartości parametru HR w wariancie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Dla porównania **ENZ+ADT vs RT+ADT w populacji z małą objętością choroby (LV) różnica między grupami nie była istotna**; HR=0,80 (95% CI: 0,52; 1,24).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Rysunek 14.
Sieć dla OS

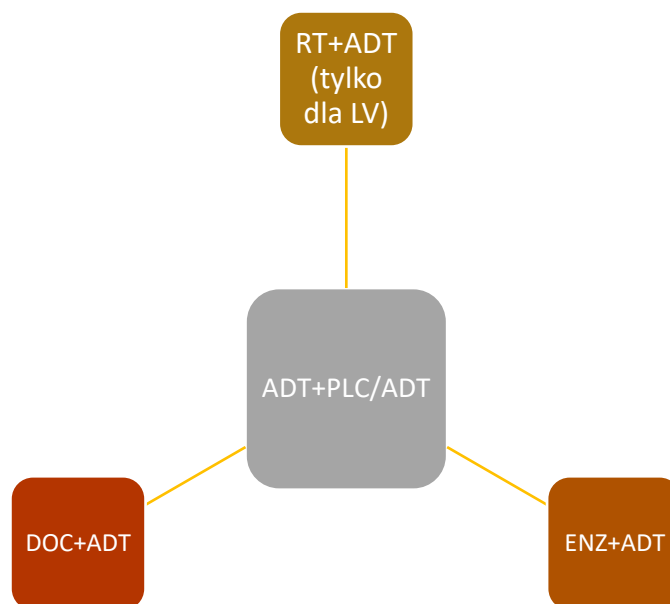


Tabela 61.
Wyniki NMA dla OS – populacja ogólna (TP); fixed effect model

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,76 (0,62; 0,94)	0,61 (0,51; 0,72)
	Docetaxel	1,31 (1,06; 1,62)	1 (1; 1)	0,79 (0,71; 0,89)
	ADT	1,65 (1,38; 1,97)	1,26 (1,12; 1,41)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,78 (0,63; 0,97)	0,61 (0,51; 0,72)
	Docetaxel	1,28 (1,03; 1,59)	1 (1; 1)	0,78 (0,68; 0,88)
	ADT	1,65 (1,38; 1,97)	1,26 (1,14; 1,47)	1 (1; 1)

Tabela 62.
Wyniki NMA dla OS – chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,91 (0,71; 1,17)	0,66 (0,54; 0,81)
	Docetaxel	1,1 (0,85; 1,42)	1 (1; 1)	0,73 (0,63; 0,84)
	ADT	1,51 (1,24; 1,87)	1,38 (1,19; 1,60)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,92 (0,71; 1,20)	0,66 (0,54; 0,81)

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
	Docetaxel	1,08 (0,83; 1,41)	1 (1; 1)	0,71 (0,6; 0,84)
	ADT	1,52 (1,24; 1,87)	1,4 (1,19; 1,65)	1 (1; 1)

Tabela 63.
Wyniki NMA dla OS – chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model

Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)			
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT	RT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,60 (0,39; 0,92)	0,55 (0,38; 0,78)	0,80 (0,52; 1,24)
	Docetaxel	1,67 (1,09; 2,54)	1 (1; 1)	0,91 (0,73; 1,14)	1,33 (0,96; 1,85)
	ADT	1,83 (1,28; 2,63)	1,10 (0,88; 1,38)	1 (1; 1)	1,47 (1,15; 1,87)
	RT	1,25 (0,81; 1,93)	0,75 (0,54; 1,04)	0,68 (0,53; 0,87)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,63 (0,4; 0,99)	0,55 (0,38; 0,78)	0,80 (0,52; 1,24)
	Docetaxel	1,59 (1,02; 2,48)	1 (1; 1)	0,87 (0,67; 1,13)	1,28 (0,89; 1,82)
	ADT	1,83 (1,28; 2,63)	1,15 (0,89; 1,50)	1 (1; 1)	1,47 (1,15; 1,87)
	RT	1,25 (0,81; 1,93)	0,78 (0,55; 1,12)	0,68 (0,53; 0,87)	1 (1; 1)



Wariant	Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
		Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Z GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,60 (0,39; 0,92)	0,55 (0,38; 0,78)
	Docetaxel	1,67 (1,09; 2,54)	1 (1; 1)	0,91 (0,73; 1,14)
	ADT	1,83 (1,28; 2,63)	1,10 (0,88; 1,38)	1 (1; 1)
Bez GETUG	Enzalutamid	1 (1; 1)	0,63 (0,4; 0,99)	0,55 (0,38; 0,78)
	Docetaxel	1,59 (1,02; 2,48)	1 (1; 1)	0,87 (0,67; 1,13)
	ADT	1,83 (1,28; 2,63)	1,15 (0,89; 1,50)	1 (1; 1)

7.2.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)

Dla wszystkich analizowanych populacji tj. populacji ogólnej (TP), chorych z małą objętością choroby (LV) i chorych z dużą objętością choroby (HV) odnotowano **istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT.**

Wartość parametru HR wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95% CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95% CI: 0,40; 0,77);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,51).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Rysunek 15.
Sieć dla TCR



Tabela 65.
Wyniki NMA dla TCR; populacja ogólna (TP); fixed effect model

Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Enzalutamid	1 (1,1)	0,46 (0,34; 0,62)	0,28 (0,22; 0,36)
Docetaxel	2,18 (1,61; 2,94)	1 (1,1)	0,61 (0,51; 0,72)
ADT	3,57 (2,78; 4,57)	1,64 (1,38; 1,95)	1 (1,1)

Tabela 66.
Wyniki NMA dla TCR; chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model

Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Enzalutamid	1 (1,1)	0,55 (0,40; 0,77)	0,32 (0,25; 0,42)
Docetaxel	1,81 (1,29; 2,53)	1 (1,1)	0,58 (0,47; 0,71)
ADT	3,12 (2,40; 4,06)	1,72 (1,40; 2,12)	1 (1,1)

Tabela 67.
Wyniki NMA dla TCR; chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model

Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Enzalutamid	1 (1,1)	0,26 (0,13; 0,51)	0,18 (0,10; 0,33)
Docetaxel	3,89 (1,97; 7,65)	1 (1,1)	0,70 (0,50; 0,97)
ADT	5,55 (3,05; 10,06)	1,43 (1,03; 1,98)	1 (1,1)

7.2.4. Czas do progresji PSA (TPSA)

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA** w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,40)).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 16.
Sieć dla TPSA



Tabela 68.
Wyniki NMA dla TPSA; populacja ogólna (TP); fixed effect model

Interwencja	Fixed effect model Mediana HR (95% CI)		
	Enzalutamid	Docetaxel	ADT
Enzalutamid	1 (1,1)	0,27 (0,18; 0,40)	0,19 (0,14; 0,26)
Docetaxel	3,74 (2,49; 5,62)	1 (1,1)	0,70 (0,55; 0,89)
ADT	5,35 (3,85; 7,41)	1,43 (1,12; 1,82)	1 (1,1)

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

- 1 publikację EMA [*ChPL Xtandi™*];
- 1 publikację FDA tj. *Xtandi™ label* [FDA 2019];
- 13 komunikatów PRAC (*PRAC 2014, PRAC 2014a, PRAC 2014b, PRAC 2015, PRAC 2015a, PRAC 2016, PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b, PRAC 2020, PRAC 2020a*);
- 1 rekord z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dla enzalutamidu [*ADRReports 2021*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2021*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badania kliniczne, aktywne, nie rekrutujące. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w Załączniku 12.3.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko napadu drgawkowego

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

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

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

magnetycznym. U chorych, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania leku Xtandi™.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt leczniczy Xtandi™ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego.

Zaburzenia czynności nerek

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono chorych z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach),

chorych z niewydolnością serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\geq 45\%$, chorych z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi™ tym chorym.

Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT

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

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xtandi™ w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

Substancje pomocnicze

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

Reakcje nadwrażliwości

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

8.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze i upadek. Inne ważne działania niepożądane obejmują złamanie, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię. Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% chorych leczonych enzalutamidem, u 0,1% chorych otrzymujących placebo i u 0,3% chorych leczonych

bikalutamidem. U chorych leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

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

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

Tabela 69.

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

Enzalutamid		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła	Częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Omamy wzrokowe	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg	Często
	Zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe**	Niezbyt często
	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Częstość nieznana*
Zaburzenia serca	Choroba niedokrwienna serca***	Często
	Wydłużenie odstępu QT	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca (R23.2), nadciśnienie (I15)	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry, świąd	Często
	Wysypka	Częstość nieznana*
	Złamania [^] (T02.9)	Często

Enzalutamid		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zmęczenie (R53)	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Bardzo często

*zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

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

^obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 22 (0,5%) chorych spośród 4 081 chorych leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u trzech (0,1%) chorych otrzymujących placebo i u jednego (0,3%) chorego, któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono chorych, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W jednoramiennym badaniu *UPWARD*²³ oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad

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

drgawkowy w wywiadzie), u 8 (2,2%) z 366 chorych leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

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

Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 2,8% chorych leczonych enzalutamidem w połączeniu z ADT w porównaniu z 1,3% chorych otrzymujących placebo w połączeniu z ADT.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

W 3 dokumentach PRAC z 2014 roku zwracano uwagę na przypadki bólu mięśni u chorych stosujących lek Xtandi™. Ból mięśni dotyczył 33 przypadków raportowanych w bazie EudraVigilance. Komisja zdecydowała o przedstawieniu przez podmiot odpowiedzialny informacji na temat innych przypadków bólu mięśni raportowanych podczas badań klinicznych i odnalezionych w literaturze. Podkreślono także, iż skurcze mięśni, drżenie mięśni, a także osłabienie mięśni mogą być również objawami pochodzenia neurologicznego, przez co zdarzenia te także powinny być wzięte pod uwagę rozpatrując zdarzenia związane z bólem mięśni [PRAC 2014]. W odpowiedzi na prośbę PRAC, podmiot odpowiedzialny przedstawił wymagane informacje, z których wynikało, iż niektóre zidentyfikowane przypadki występowania bólu mięśni, skurczu mięśni, osłabienia mięśni czy bólu pleców były wiarygodnie skojarzone czasowo ze stosowaniem ENZ. PRAC zalecił aktualizację ChPL w odniesieniu do raportowanych zdarzeń oraz zwrócił uwagę na konieczność uwzględnienia przypadków rhabdomiolizy w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa ENZ [PRAC 2014a, PRAC 2014b]. Ostatecznie informacje dot. bólu mięśni i powiązanych zdarzeń zostały uwzględnione w *ChPL Xtandi™*.

Z kolei w 3 dokumentach z 2016 [PRAC 2016] i 2017 roku [PRAC 2017, PRAC 2017a] zwrócono uwagę na ryzyko hepatotoksyczności podczas stosowania ENZ u chorych. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnej oceny leku pod

kątem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia, dlatego też komisja uznała, że należy ocenić przypadki hepatotoksyczności w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa leku oraz zaproponować zmiany w zapisach dot. informacji na temat produktu leczniczego. Dane dot. dawkowania, czy szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania ENZ u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby uwzględniono w aktualnym *ChPL Xtandi™*.

Dwa dokumenty PRAC z 2015 roku dotyczyły ewaluacji procedury PSUSA (ang. *Periodic Safety Update Report single assessment*; procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie). W obu dokumentach stosunek korzyści do ryzyka ENZ oceniono jako pozytywny. W publikacji *PRAC 2015* zwrócono uwagę na konieczność aktualizacji informacji na temat raportowanych reakcji nadwrażliwości o nieznannej częstości występowania, takich jak: wysypka, obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk krtani, nudności oraz wymioty. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć szczegółowe informacje na temat 7 przypadków chorych z badania *CRPC2 (AFFIRM)*, u których zaobserwowano trombocytopenię, dostarczyć dane dotyczące bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii skojarzonych z badań obserwacyjnych oraz dane dotyczące występowania obrzęku obwodowego, astenii oraz zmęczenia, wraz z propozycją zmian w zapisach ChPL. Co więcej podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dane na temat terapii skojarzonych opartych na zastosowaniu antagonistów androgenów (antagonistów GnRH) z doustnymi antyandrogenami w celu weryfikacji wystąpienia ryzyka ostrego uszkodzenia nerek. W dokumencie *PRAC 2015a* zwrócono uwagę na konieczność uaktualnienia informacji o produkcie leczniczym na temat występowania w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych o nieznannej częstości takich jak trombocytopenia oraz biegunka. Co więcej zalecono uwzględnienie w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa szczegółów dotyczących przypadków przedawkowania leku (w tym zaproponowanie zapisu w informacji produktu leczniczego). Zlecono również wykonanie przez podmiot odpowiedzialny zestawienia przypadków występowania zaburzeń związanych z niedokrwinną chorobą wieńcową oraz depresji / depresji z myślami samobójczymi oraz samobójstw, wraz z aktualizacją planu zarządzania ryzykiem na temat potencjalnego ryzyka ich wystąpienia, a także dostarczenia przeglądu nowych przypadków skórnych zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia. Ponadto zgodnie z wymaganiami zalecono zmienić częstość dostarczania dokumentu PSUR z 6-miesięcy na okres jednego roku. Powyższe informacje uwzględniono w dokumencie *PBRER/PSUR 2017* oraz *ChPL Xtandi™*.

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

Z kolei 2 dokumenty PRAC z 2020 roku zawierały informacje o aktualizacji *ChPL Xtandi™* o końcowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *PROSPER*.

8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019

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

- drgawki: raportowane u 0,5% chorych ogółem oraz u 2,2% chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia;
- PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES;
- nadwrażliwość: przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia nadwrażliwości;
- choroba niedokrwienna serca: wymagane jest dostosowanie terapii do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia) oraz przerwanie leczenia ENZ w przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia;
- upadki i złamania: należy ocenić ryzyko złamań i upadków u chorego, a także wdrożyć terapię celowaną na kości zgodnie z wytycznymi klinicznymi;
- toksyczny wpływ na płód: nie określono bezpieczeństwa ENZ u kobiet. Może prowadzić do uszkodzenia płodu i utraty ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym.

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

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 15 maja 2021 r.

Tabela 70.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 558
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 843
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	570
Zaburzenia układu immunologicznego	119
Zaburzenia endokrynologiczne	53
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 788
Zaburzenia psychiczne	1 505
Zaburzenia układu nerwowego	4 082
Zaburzenia w obrębie oka	438
Zaburzenia ucha i błędnika	212
Zaburzenia serca	992
Zaburzenia naczyniowe	1 292
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 426
Zaburzenia żołądka i jelit	3 369
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	239
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 009
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 137
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	883
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	173
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 762
Badania diagnostyczne	3 293
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 302
Uwarunkowania społeczne	154
Procedury medyczne i chirurgiczne	940
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	319
Liczba chorych	20 406
Liczba zdarzeń ogółem	45 469

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

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

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

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

Tabela 71.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 688
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 258

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	753
Zaburzenia układu immunologicznego	234
Zaburzenia endokrynologiczne	62
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 565
Zaburzenia psychiczne	3 588
Zaburzenia układu nerwowego	9 168
Zaburzenia w obrębie oka	1 094
Zaburzenia ucha i błędnika	557
Zaburzenia serca	1 415
Zaburzenia naczyniowe	3 543
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 925
Zaburzenia żołądka i jelit	8 969
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	298
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 636
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 899
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 664
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	440
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	18
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23 255
Badania diagnostyczne	6 770
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7 055
Uwarunkowania społeczne	258
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 052
Kwestie związane z produktem	1 031
Liczba zdarzeń ogółem	43 591

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

8.6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Xtandi™ (enzalutamid) przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 [EMA 2021].

Analizowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem prostaty z przerzutami (mHSPC) w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT). W przypadku chorych w zaawansowanym stadium choroby celem leczenia jest złagodzenie objawów, w szczególności bólu, i wydłużenie czasu, w którym choroba może być kontrolowana za pomocą terapii deprivacji androgenowej, aby opóźnić progresję.

Warto zwrócić uwagę na niezaspokojone potrzeby chorych w zakresie możliwości stosowania innych terapii niż ADT, które jest podstawą leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym HSPC. Celem leczenia ADT jest obniżenie stężenia testosteronu. Chociaż większość chorych wykazuje początkową odpowiedź na leczenie ADT, u większości mężczyzn następuje progresja do opornego na kastrację raka prostaty.

Dane dotyczące skuteczności enzalutamidu w analizowanym wskazaniu oparte są głównie na wynikach badania *ARCHES*, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy, obejmującego enzalutamid stosowany w skojarzeniu z ADT w porównaniu z placebo i ADT u 1150 chorych na mHSPC. Zaobserwowano statystycznie istotny wpływ leczenia na rPFS na korzyść enzalutamidu z HR wynoszącym 0,39 (95% CI: 0,3; 0,5). W momencie odcięcia danych mediana rPFS nie została osiągnięta w grupie enzalutamidu i wynosiła 19,0 miesięcy w grupie placebo. Statystycznie istotną poprawę u chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z placebo obserwowano dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, z wyjątkiem czasu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego.

W momencie odcięcia danych, dane dotyczące OS były nadal niedojrzałe i nie osiągnięto istotności statystycznej (HR 0,81 [95% CI: 0,53; 1,25]; $p = 0,3361$). Na podstawie analizy parametru OS przedstawionej dla daty odcięcia 14 października 2018 r., obejmującej łącznie 84 zgony (24,6% z 342 zdarzeń wymaganych do końcowej analizy), wpływ enzalutamidu na OS jest niepewny. Niemniej jednak zaobserwowano trend na korzyść enzalutamidu, a na

podstawie całości danych (wpływ na rPFS i drugorzędowy punkt końcowy) można wykluczyć szkodliwy wpływ na OS.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) TEAE w grupie leczonej enzalutamidem były uderzenia gorąca (27,1% ENZ vs 22,3% PLC) i zmęczenie (19,6% ENZ vs 15,3% PLC). TEAE stopnia 3. lub wyższego zgłaszało 24,3% chorych w grupie ENZ i 25,6% w grupie PLC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były nadciśnienie (3,3% ENZ vs 1,7% PLC), osłabienie (1% ENZ vs 0,5% PLC), progresja nowotworu złośliwego (1% ENZ vs 0,5% PLC) i omdlenie (1% ENZ vs 0,2% PLC). Ciężkie TEAE zgłaszało 18,2% chorych w grupie ENZ i 19,5% w grupie PLC. Ciężkie TEAE zostały uznane przez badacza za związane z lekiem u 22 (3,8%) chorych w grupie ENZ i 16 (2,8%) chorych w grupie PLC. Leczenie przerwano z powodu TEAE u 7,2% chorych w grupie ENZ i 5,2% w grupie PLC. Zmniejszony apetyt, biegunka i zmęczenie były głównymi TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia. Zmniejszenie dawki i przerwanie dawkowania były konieczne odpowiednio u 4,4% i 7,3% chorych w grupie ENZ w porównaniu z 1,9% i 6,3% chorych w grupie PLC.

Na podstawie wyników badania *ARCHES* stosowanie enzalutamidu w połączeniu z ADT doprowadziło do znacznie dłuższego rPFS. Wyniki te są poparte prawie wszystkimi kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi i kilkoma analizami wrażliwości. Chociaż nie ma pewności co do wielkości korzyści w zakresie OS, wyniki uważa się za istotne klinicznie. Ryzyko związane ze stosowaniem enzalutamidu w tych warunkach uważa się za możliwe do opanowania. Ogólny profil bezpieczeństwa enzalutamidu w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC jest zgodny z już znanym profilem bezpieczeństwa enzalutamidu w innych warunkach i nie zidentyfikowano żadnych nowych nieoczekiwanych wyników.

Stosunek korzyści do ryzyka dla enzalutamidu stosowanego w skojarzeniu z ADT u dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) uznano za pozytywny.

9. Ograniczenia

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

- nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie enzalutamidu we wnioskowanej populacji jest terapią zarejestrowaną niedawno;
- badanie *Vaishampayan 2021* zostało zakończone przed osiągnięciem założonej w protokole liczebności próby ze względu na nieetyczność randomizowania chorych do grupy leczonej bikalutamidem (na którego nieskuteczność wskazywały wyniki badania). Jednocześnie autorzy wskazują, że wpływ tej decyzji na wyniki badania oraz wnioskowanie na ich podstawie, jest minimalny;
- do badania *Vaishampayan 2021* włączono również chorych rasy czarnej, którzy stanowili 42% chorych w grupie badanej oraz 40% chorych w grupie kontrolnej. Należy przy tym podkreślić, iż rak prostaty charakteryzuje się wyższym wskaźnikiem śmiertelności u chorych rasy czarnej w porównaniu z mężczyznami rasy białej. W związku z powyższym uwzględnienie w metaanalizie wyników z badania *Vaishampayan 2021* stanowi podejście konserwatywne;
- w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT w skojarzeniu z niesteroidowymi antyandrogenami (NSAA). W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC (NSAA=PLC). Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT+NSAA [Chen 2020, Marchioni 2020, Sathianathen 2020]. Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się być zasadne;

- podczas oceny heterogeniczności badań włączonych do NMA stwierdzono pewne różnice w odsetku chorych z: danym wynikiem w skali ECOG, dużą i małą objętością choroby, wcześniej leczonych miejscowo czy nowo zdiagnozowaną chorobą przerzutową. Badanie *GETUG AFU-15* obejmowało wyższy odsetek chorych z lepszym rokowaniem w porównaniu z pozostałymi badaniami. Jednakże wnioski przedstawione w publikacji *Gravis 2018*, dotyczące łącznej analizy OS z badań *GETUG AFU-15* oraz *CHAARTED*, wskazują na brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami chorych o dużej i małej objętości choroby w ww. badaniach. Z związku z powyższym zdecydowano o włączenie badania *GETUG AFU-15* do NMA pomimo niższego odsetka chorych o dużej objętości choroby. Ponadto w analizie przedstawiono 2 warianty obliczeń tj. wariant uwzględniający (wariant podstawowy) oraz wykluczający badanie *GETUG AFU-15*. Należy podkreślić, że dla obydwu wariantów uzyskano zbieżne wyniki;
- w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako *time-to-event* w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznie do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników. [Pope 2020].

W przypadku analizy finalnej dla OS w badaniu *ARCHES*, zgonu odnotowano u 26,8% chorych z grupy ENZ+ADT oraz 35,1% chorych z grupy PLC+ADT. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. W badaniu *ENZAMET* zgon wystąpił u 16,2% chorych w grupie badanej oraz u 28,1% chorych w grupie kontrolnej (mediana okresu obserwacji=34 mies.). Różnica między grupami była istotna statystycznie. W badaniu *ENZAMET* przedstawiono wyniki szacowanego OS, na podstawie którego wnioskowano, iż **prawdopodobieństwo rocznego, 36-miesięcznego OS było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.**

Na podstawie badania *ENZAMET* wykazano **istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji klinicznej lub zgonu** w grupie stosującej enzalutamid w porównaniu z ADT.

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *Vaishampayan 2021* wykazała istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT; populacja ogólna.

W badaniu *ARCHES* **prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie:** redukcji stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$ oraz redukcji PSA do poziomu niewykrywalnego ($< 0,2$ ng/ml) było istotnie statystycznie większe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 3,76 i 5,88 razy większe.

W badaniu *ARCHES* odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji (odpowiednio 3, 3 i 2). Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, iż wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem.

W badaniu *ARCHES* **obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)** występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT (83,1% vs 63,7%). **Odpowiedź całkowitą (CR)** odnotowano u 36,7% chorych w grupie badanej oraz u 23,1% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei

odpowieź częściową (PR) stwierdzono u 46,7% chorych w grupie badanej i 40,7% chorych w grupie kontrolnej. W tym przypadku nie odnotowano jednak znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Dla analizy finalnej z badania *ARCHES* w grupie ENZ+ADT odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48). Mediana czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w grupie badanej nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 40,54 mies. Spójne wyniki dot. czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego wskazujące na istotną statystycznie przewagę grupy ENZ+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT uzyskano także w przypadku chorych z dużą objętością choroby (HV), małą objętością choroby (LV) oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka (NDHR).

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym na podstawie badania *ARCHES* wykazała istotną statystycznie przewagę interwencji badanej nad kontrolną w populacji ogólnej. Mediana nie została osiągnięta zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.

W badaniu *ARCHES* mediana **czasu do wystąpienia oporności na kastrację** w populacji ogólnej wyniosła 13,8 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie została osiągnięta. Redukcja ryzyka w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT wyniosła 72%, przy czym różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Analiza w populacji chorych z dużą i małą objętością choroby, chorych wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie miejscowe oraz chorych nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka również wskazała na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z ADT.

Na podstawie badania *ARCHES* wykazano, że **ENZ nie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych na mHSCP**. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie PLC+ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Skojarzenie ENZ z ADT nie miało także istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Różnica między grupami nie była

znamienna statystycznie. W populacji ogólnej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do pierwszego pogorszenia wyniku (TTFD) między grupą ENZ+ADT a grupą PLC+ADT wg EORTC QLQ-PR25 i FACIT-P. W przypadku mediany czasu do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku (TTFCD) różnicę znamioną statystycznie odnotowano w podskali: objawów/funkcjonowania jelit wg EORTC QLQ-PR25, samopoczucia emocjonalnego i samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACIT-P. Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej. W badaniu nie odnotowano także istotnych statystycznie i klinicznie różnic między grupami w średniej zmianie wyniku w 73. tygodniu względem wartości początkowych z wyjątkiem podskali samopoczucia fizycznego wg FACT-P (zarówno w populacji ogólnej i populacji HV). W obydwu populacjach u chorych stosujących ADT stwierdzono niższą średnią, ujemną zmianę wyniku (pogorszenie objawów) w porównaniu z chorymi leczonymi ENZ+ADT.

W badaniu *ARCHES* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ENZ+ADT oraz ADT w zakresie mediany **czasu do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF** zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej. Zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji, ze względu na niską średnią wartość wyniku wg kwestionariusza BPI-SF raportowaną na początku badania, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost wyniku o $\geq 30\%$ względem średniej wartości początkowej.

Porównanie pośrednie ENZ+ADT względem DOC oraz RT

W metaanalizie sieciowej uwzględniono 3 badania dla enzalutamidu *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021*, 3 badania dla docetakselu *CHAARTED*, *GETUG AFU-15* i *STAMPEDE-1* oraz 2 badania dla radioterapii *HORRAD* i *STAMPEDE-4*.

W ramach metaanalizy sieciowej ocenę punktów końcowych przeprowadzono w następujących populacjach chorych: ogólnej (TP, ang. *total population*), chorych z dużą objętością choroby (HV, ang. *high volume*), chorych z małą objętością choroby (LV, ang. *low volume*) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PTL, ang. *previous local treatment*).

Metaanalizę sieciową przeprowadzono w dwóch wariantach; wariacie uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* oraz wariacie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*. Dodatkowo w przypadku rPFS w każdym wariacie wykonano osobne obliczenia dla 2 definicji rPFS z badania *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4* tj. PFS i MPFS. Jako wariant podstawowy

w niniejszej NMA należy traktować analizę uwzględniającą badanie *GETUG AFU-15* oraz definicję PFS z badań *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4*.

Wyniki NMA dla **rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT** dla wszystkich analizowanych populacji tj. ogólnej (TP), z dużą objętością choroby (HV) oraz z małą objętością choroby (LV), zarówno w wariancie uwzględniającym jak i wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*. W wariancie podstawowym redukcja ryzyka w grupie ENZ+ADT w porównaniu z DOC wyniosła: 43% (populacja TP), 34% (populacja HV), 64% populacja (LV).

Wyniki NMA dla wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV). Wartość parametru HR wskazuje na istotną statystycznie redukcję (o 68%) ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ENZ+ADT względem RT.

Wyniki NMA w wariancie podstawowym dla **OS wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT** dla populacji tj. ogólnej (TP), z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PLT). W populacji chorych z dużą objętością choroby (HV) wartość parametru HR również wskazuje na korzyść ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT, jednak różnica między grupami nie jest znamienna statystycznie.

Wartości parametru HR w wariancie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Wartość parametru HR dla porównania pośredniego **ENZ+ADT vs RT+ADT** w populacji z małą objętością choroby (LV) wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic między grupami; pomimo wartości parametru HR świadczącego o redukcji ryzyka zgonu o 20%**.

Dla wszystkich analizowanych populacji tj. populacji ogólnej (TP), chorych z małą objętością choroby (LV) i chorych z dużą objętością choroby (HV) odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT. Redukcja ryzyka wystąpienia oporności na

kastrację w grupie badanej względem grupy kontrolnej wyniosła 54% (populacja TP), 45% (populacja HV) oraz 74% (grupa LV).

W grupie chorych stosujących **ENZ+ADT wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA w porównaniu z DOC+ADT.**

Ocena bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego ENZ+ADT względem ADT

Analiza bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem PLC+ADT wykonana na podstawie badania ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 wykazała, iż profil bezpieczeństwa ENZ jest akceptowalny.

Jak wskazali autorzy badania ARCHES **zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** odnotowano u 2,4% chorych z grupy badanej i 1,7% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Co istotne, spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. Podczas gdy w grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w badaniu ARCHES wystąpiły u 3,8% i 2,8% chorych, odpowiednio w grupie otrzymującej ENZ+ADT oraz PLC+ADT. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu Vaishampayan 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości wyszczególnionych **zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych lub związanych z badanym lekiem o ≥ 3 stopniu nasilenia.**

Ciężkie zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły ogółem u 18,2% chorych z grupy badanej i 19,5% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 14,7% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 15,7% chorych w grupie ADT+PLC. Różnice między grupami również nie była istotna statystycznie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej ENZ+ADT oraz ADT wyniosła odpowiednio 85,1% oraz 85,9%. Z kolei zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 24,3% chorych w grupie badanej i 25,6% chorych w grupie kontrolnej. W wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 7,2% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 5,2% chorych w grupie ADT+PLC. Dla żadnych ze wskazanych powyżej zdarzeń niepożądanych różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%). Z kolei w grupie PLC+ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%). Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim o stopniu nasilenia ≥ 3 było nadciśnienie, które odnotowano u 3,3% i 1,7% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,0% chorych. Dla wszystkich poszczególnych zdarzeniach w ramach kategorii głównych różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

W badaniu *ARCHES* w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także **zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania** (AESI, ang. *adverse events of special interest*). Dla poszczególnych zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami stwierdzono jedynie w przypadku zdarzeń o dowolnym nasileniu, tj. obrzęku naczynioruchowego, zaburzeń funkcji poznawczych/pamięci, utraty przytomności. Odnotowana różnica świadczy na niekorzyść enzalutamidu.

Do najczęściej obserwowanych kategorii **zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesięcy leczenia** w grupie ENZ+ADT i ADT należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (14,2% vs 13,5%); dane z badania *ENZAMET*. Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem (na niekorzyść enzalutamidu).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania leku Xtandi™ niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować nie inne wskazania objęte rejestracją.

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

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Xtandi™* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami drgawek lub z ryzykiem ich wystąpienia czy możliwości wystąpienia PRES podczas terapii ENZ. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: astenię i zmęczenie, uderzenia gorąca, złamania czy nadciśnienie tętnicze, a więc obejmowały te same działania, które odnotowano we włączonym do analizy badaniu.

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

Wnioski

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Choroba ta powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Praktyka kliniczna leczenia mHSPC w Polsce, ze względu na brak refundacji innych leków, jest ograniczona do jedynie kilku opcji terapeutycznych, z których każda obarczona jest istotnymi ograniczeniami dotyczącymi jej stosowania. Chemioterapia cechuje się wysoką toksycznością, co może w istotny sposób obniżyć jakość życia chorego. Radioterapia jest ograniczona do subpopulacji

chorych z małą objętością choroby. Z kolei pozostałe, rekomendowane przez najnowsze wytyczne terapie tj. apalutamid i octan abirateronu nie są refundowane w Polsce. Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, iż we wnioskowanej populacji istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba kliniczna wdrożenia skutecznych i bezpiecznych terapii, które powstrzymają progresję choroby.

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

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wyników ENZ+ADT względem ATD u chorych na mHSCP można stwierdzić, iż terapia z zastosowaniem enzalutamidu pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas przeżycia chorych. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji radiograficznej lub zgonu, progresji klinicznej, pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, pierwszego wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym czy wystąpienia oporności na kastrację. Wyniki NMA również wskazują na wyższą skuteczność ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT i RT+ADT w odniesieniu do rPFS oraz OS.

Obserwowane zdarzenia niepożądane są znane i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ.

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

11. Dyskusja

Wyniki porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują, iż terapia enzalutamidem pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas przeżycia chorych w porównaniu z ADT. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji radiograficznej lub zgonu, progresji klinicznej, pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, pierwszego wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym czy wystąpienia oporności na kastrację, w porównaniu z ADT. Należy podkreślić, iż wyższe korzyści ze stosowania ENZ+ADT względem ADT w odniesieniu do OS i rPFS obserwowano również dla populacji z dużą objętością choroby (HV) oraz małą objętością choroby (LV). Wyniki NMA dla rPFS wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji tj. ogólnej (TP), z dużą objętością choroby (HV) oraz z małą objętością choroby (LV) oraz istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT dla populacji ogólnej (TP), z małą objętością choroby (LV) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PLT). Również w przypadku porównania ENZ+ADT vs RT zaobserwowano wyższą skuteczność enzalutamidu w odniesieniu do OS i rPFS (jedynie w przypadku rPFS wynik nie był istotny statystycznie).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Jakość badania *ARCHES* oceniono na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, a pozostałe badanie tj. *ENZAMET*, *Vaishampayan 2021*, *CHAARTED*, *GETUG AFU-15*, *HORRAD*, *STAMPEDE-1*, *STAMPEDE-4* oceniono na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (w przypadku każdego z wymienionych badań nie uzyskano maksymalnej liczby punktów ze względu na brak zaślepienia). Ryzyko błędów analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ryzyko błędów w badaniu *ARCHES* dla wszystkich ocenianych domen oceniono jako niskie. Ze względu na brak zaślepienia w pozostałych badaniach ryzyko błędów systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych określono jako wysokie, dla pozostałych domen ryzyko określono jako niskie. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie uwzględniono jedynie badania randomizowane. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej

i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla enzalutamidu we wnioskowanej populacji. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Brak badań obserwacyjnych w populacji z mHSCP może wynikać z faktu, iż enzalutamid stosunkowo niedawno został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

W badaniu *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* chorzy w grupie badanej stosowali enzalutamid w skojarzeniu z ADT. W badaniu *ARCHES* chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT+PLC. Z kolei w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali ADT w skojarzeniu z NSAA, przy czym w badaniu *ENZAMET* terapia NSAA obejmowała bikalutamid, nilutamid lub flutamid, a w badaniu *Vaishampayan 2021* wyłącznie bikalutamid. W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC. Zgodnie z tym twierdzeniem w badaniach *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* porównywano skuteczność ENZ+ADT vs ADT. Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT + NSAA [Chen 2020, Marchioni 2020, Sathianathen 2020]. Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się zasadne.

Na podstawie metaanalizy badań *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* stwierdzono, iż u mężczyzn chorych na mHSCP terapia enzalutamidem przyczyniła się do znamienego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z ADT. Redukcję ryzyka zgonu (metaanaliza badań *ARCHES*, *ENZAMET*) zaobserwowano również w populacji chorych z małą objętością choroby (LV), dużą objętością choroby (HV), wcześniej leczonej miejscowo (PLT) oraz wcześniej leczonej miejscowo z małą objętością choroby (PLT/LV). Ponadto na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż stosowanie enzalutamidu skutkowało

wydłużeniem czasu do progresji radiograficznej lub zgonu, czasu do progresji klinicznej, czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, czasu do pierwszego wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym czy czasu do wystąpienia oporności na kastrację, w porównaniu z ADT.

Należy również podkreślić, że w grupie ENZ+ADT ryzyko wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym było ok. dwukrotnie niższe niż w grupie ADT. Układ kostny zostaje często zajęty przez przerzuty nowotworowe (nowotwór, który rozprzestrzenia się z jednej części ciała na inne), a nowotwory wywodzące się m.in. z prostaty mają szczególną naturalną tendencję do rozprzestrzeniania się do kości. Spadek jakości życia i ostatecznie zgon są głównie spowodowane powikłaniami kostnymi i ich późniejszym leczeniem. Częste zdarzenia związane z układem kostnym obejmują patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub operację kości [sRMP Zoledronic acid accord]. Powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, wiążą się z pogorszeniem jakości życia i zwiększonymi kosztami leczenia dla chorego oraz systemu opieki zdrowotnej. Dolegliwości bólowe stanowią jeden z głównych objawów choroby przerzutowej. Należy zauważyć, że wyniki analizy wrażliwości czasu do progresji bólu przy zastosowaniu klinicznie istotnych kryteriów progowych tj. czasu do progresji bólu zdefiniowanej jako wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku średniej wartości początkowej wg BPI-SF wykazały na istotne statystycznie opóźnienie czasu do progresji bólu w przypadku najsilniejszego bólu oraz nasilenia bólu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (badanie *ARCHES*). Dla mediany czasu do pierwszego pogorszenia wyniku (TTFD) w przypadku oceny najgorszego bólu i nasilenia bólu wg BPI-SF również odnotowano istotnie korzystniejsze wyniki w grupie leczonej enzalutamidem w porównaniu do grupy ADT.

Kolejnym ważnym aspektem związanym z rakiem prostaty są objawy ze strony układu moczowego. Objawy te mogą pojawić się w wyniku progresji guza lub być wynikiem wprowadzonego leczenia [Biers 2017]. Objawy, takie jak częste oddawanie moczu, powszechnie występują u mężczyzn po zastosowaniu początkowego leczenia, a z czasem mogą ulegać poprawie, stać się trwałym efektem niepożądanym leczenia lub nasilać się wraz z wiekiem chorego [Faithfull 2011; Quek 2005]. Utrzymanie jakości życia chorych oraz kontrola objawów stanowią ważny element leczenia mHSPC. Na podstawie wyników badania *ARCHES* stwierdzono, iż skojarzenie ENZ z ADT nie ma istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Z kolei średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania w grupie badanej był

wysoki i utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia chorych wg FACT-P.

W metaanalizie sieciowej uwzględniono 3 badania dla enzalutamidu *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021*, 3 badania dla docetakselu *CHAARTED*, *GETUG AFU-15* i *STAMPEDE-1* oraz 2 badania dla radioterapii *HORRAD* i *STAMPEDE-4*. Podczas oceny heterogeniczności badań włączonych do NMA stwierdzono pewne różnice w odsetku chorych z: danym wynikiem w skali ECOG, dużą i małą objętością choroby, wcześniej leczonych miejscowo czy nowo zdiagnozowaną chorobą przerzutową. Badanie *GETUG AFU-15* obejmowało wyższy odsetek chorych z lepszym rokowaniem w porównaniu z pozostałymi badaniami. Jednakże wnioski przedstawione w publikacji *Gravis 2018*, dotyczące zbiorczej analizy OS z badań *GETUG AFU-15* oraz *CHAARTED*, wskazują na brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami chorych o dużej i małej objętości choroby w ww. badaniach. Z związku z powyższym zdecydowano o włączenie badania *GETUG AFU-15* do NMA pomimo niższego odsetka chorych o dużej objętości choroby. Ponadto w analizie przedstawiono 2 warianty obliczeń tj. wariant uwzględniający (wariant podstawowy) oraz wykluczający badanie *GETUG AFU-15*. Dodatkowo w przypadku rPFS w każdym wariacie wykonano osobne obliczenia dla 2 definicji rPFS z badania *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4* tj. PFS i MPFS. Jako wariant podstawowy w niniejszej NMA przyjęto analizę uwzględniającą badanie *GETUG AFU-15* oraz definicję PFS z badań *STAMPEDE-1* i *STAMPEDE-4*.

Główne wnioski płynące z wykonanej NMA to:

- stosowanie enzalutamidu wiąże się z mniejszym ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z docetakselem i radioterapią we wszystkich analizowanych populacjach. Dla każdego z wariantów korzyść była istotna statystycznie.
- terapia enzalutamidem wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu z docetakselem w większości analizowanych populacji. Brak różnicy istotnej statystycznie odnotowano jedynie dla chorych z dużą objętością choroby;
- terapia enzalutamidem wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu z radioterapią u chorych z małą objętością choroby, przy czym różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Odnotowane zdarzenia niepożądane były znane, w większości łatwe do opanowania i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ. W przypadku NMA odstąpiono od oceny bezpieczeństwa. W badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako *time-to-*

event w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznie do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników, szczególnie w badaniach onkologicznych.

Do analizy włączono także przeglądy systematyczne. Wnioski dotyczące zastosowania ENZ w porównaniu z ADT u chorych na mHSCP są spójne wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Stwierdzono jednak pewne różnice w wynikach NMA, które wynikają z faktu, iż część autorów nie włączyło do NMA badania *ARCHES* z powodu niedojrzałości danych oraz w żadnym z przeglądów nie uwzględniono najnowszego badania *Vaishampayan 2021*, które na dzień publikacji przeglądów nie było dostępne w domenie publicznej.

W ramach przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, odnaleziono 1 badanie aktywne, po rekrutacji chorych (badanie interwencyjne fazy III). Szacowana data zakończenia badania przypada na 2023 rok. Jednakże niemożliwa jest ocena jak wyniki te będzie można odnieść do wnioskowanej populacji chorych, ponieważ badanie to prowadzone jest w Chinach, zatem ograniczenie stanowi możliwość stosowania innych schematów terapeutycznych w praktyce klinicznej niż w krajach europejskich.

Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Progresja choroby wiąże się z potencjalnie poważnymi komplikacjami dla chorych. Objawy przerzutowego raka prostaty obejmują między innymi ból kości, zmęczenie i powikłania ze strony układu moczowego. Istotnym aspektem choroby jest jej oddziaływanie na psychikę chorego, zarówno w trakcie diagnozy, jak i później, podczas progresji choroby oraz trwania leczenia. Samo leczenie obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wpływających istotnie na codzienne funkcjonowanie chorego. Do najpowszechniej występujących zalicza się zmęczenie, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Obciążenie chorobą i działania niepożądane związane z podjętym leczeniem oznaczają, że mężczyźni z mHSCP często doświadczają obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL) [Hall 2019].

Terapia deprivacją androgenów (ADT) jest standardem leczenia mHSPC od około 80 lat, której skuteczność jest bardzo zróżnicowana, u części chorych następuje zgon w ciągu 2 lat od podjęcia leczenia, natomiast część chorych leczonych terapią deprivacji androgenów przeżywa ponad 10 lat [Francini 2018, Hall 2019]. Polskie Towarzystwo Urologiczne rekomenduje leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (docetakselem, który nie przynosi jednak korzyści u chorych z małą objętością choroby) lub w połączeniu z abirateronem oraz prednizolonem. Dodatkowo u chorych w zaawansowanym stadium choroby rekomendowane jest leczenie operacyjne oraz/lub miejscowa terapia. Jeżeli natomiast chory nie kwalifikuje się do takiego leczenia, PTU zaleca wyłącznie leczenie kastracyjne bez/z terapią antyandrogenową [PTU 2019]. Wszystkie rekomendowane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, jednakże abirateron nie jest finansowany we wskazaniu mHSPC. Praktyka kliniczna leczenia mHSPC w Polsce ze względu na brak refundacji innych leków, jest ograniczona; do jedynie kilku opcji terapeutycznych, z których każda obarczona jest istotnymi ograniczeniami dotyczącymi jej stosowania. Chemioterapia cechuje się wysoką toksycznością co w istotny sposób obniża jakość życia chorego. Radioterapia jest ograniczona do subpopulacji chorych z mHSPC o małej objętości choroby. Z kolei pozostałe, rekomendowane przez najnowsze wytyczne terapie tj. apalutamid i octan abirateronu nie są refundowane w Polsce. Można zatem postawić wniosek o istnieniu dostrzegalnej potrzeby rozszerzenia możliwości terapeutycznych w populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami w Polsce.

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

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie enzalutamidu u chorych na mHSCP pozwala istotnie statycznie wydłużyć

czas przeżycia chorych, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, które mogłyby pogorszyć jakość życia chorych. W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi™ w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka prostaty z przerzutami.

12. Załączniki

12.1. Porównanie pośrednie metodą Buchera

12.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego dla rPFS wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT i RT+ADT** dla wszystkich analizowanych populacji tj. ogólnej (TP), z dużą objętości choroby (HV) oraz z małą objętością choroby (LV), zarówno w wariancie uwzględniającym jak i wykluczającym badanie *GETUG AFU-15*.

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie uwzględniającym definicję PFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95% CI: 0,42; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,65 (95% CI: 0,47; 0,91);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95% CI: 0,19; 0,68).

Z kolei wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie uwzględniającym definicję MPFS i badanie *GETUG AFU-15* wyniosła dla wskazanych niżej populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,73)
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,65).

Powyższe wyniki wskazują na niewielkie różnice w wartościach parametru HR dla wariantu uwzględniającego definicję PFS lub MPFS. Największą redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu uzyskano dla populacji o małej objętości choroby, a najmniejszą dla populacji z dużą objętością choroby.

Wyniki porównania pośredniego dla wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV). Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT wyniosła 68% (HR=0,32 (95% CI: 0,17; 0,60)); wariant uwzględniający definicję PFS oraz 69% (HR=0,31 (0,16; 0,59)); wariant uwzględniający definicję MPFS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); wariant uwzględniający badanie *GETUG AFU-15*

Punkt końcowy	<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>		Metaanaliza badań <i>STAMPEDE-1 (Clarke 2019)</i> , <i>GETUG AFU-15 (Gravis 2016)</i>		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
rPFS	Populacja ogólna (TP)					
	0,39 (0,30; 0,50)		0,69 (0,61; 0,79)*		0,57 (0,42; 0,75)	TAK
	0,39 (0,30; 0,50)		0,71 (0,63; 0,81)**		0,55 (0,41; 0,73)	TAK
	<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>		Metaanaliza badań <i>STAMPEDE-1 (Clarke 2019)</i> , <i>GETUG AFU-15 (Gravis 2016)</i>		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
	0,43 (0,33; 0,57)		0,66 (0,54; 0,79)*		0,65 (0,47; 0,91)	TAK
	0,43 (0,33; 0,57)		0,67 (0,56; 0,80)**		0,64 (0,46; 0,89)	TAK
	<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>		Metaanaliza badań <i>STAMPEDE-1 (Clarke 2019)</i> , <i>GETUG AFU-15 (Gravis 2016)</i>		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
	0,25 (0,14; 0,46)		0,70 (0,55; 0,89)*		0,36 (0,19; 0,68)	TAK
	0,25 (0,14; 0,46)		0,73 (0,58; 0,93)**		0,34 (0,18; 0,65)	TAK
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>		<i>GETUG AFU-15 (Gravis 2016)</i>		Wynik porównania pośredniego		

	ENZ+ADT	ADT	RT+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
Chorzy z małą objętością choroby (LV)						
	0,25 (0,14; 0,46)		0,78 (0,63; 0,98)*		0,32 (0,17; 0,60)	TAK
	0,25 (0,14; 0,46)		0,80 (0,63; 1,01)**		0,31 (0,16; 0,59)	TAK

*PFS

**MPFS

Tabela 73.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); wariant wykluczający badanie *GETUG AFU-15*

Punkt końcowy	ARCHES (Armstrong 2019)		STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
rPFS	Populacja ogólna (TP)					
	0,39 (0,30; 0,50)		0,69 (0,59; 0,81)*		0,57 (0,42; 0,76)	TAK
	0,39 (0,30; 0,50)		0,72 (0,62; 0,84)**		0,54 (0,40; 0,73)	TAK
	ARCHES (Armstrong 2019)		STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
	0,43 (0,33; 0,57)		0,68 (0,54; 0,85)*		0,63 (0,44; 0,90)	TAK
	0,43 (0,33; 0,57)		0,70 (0,56; 0,87)**		0,61 (0,43; 0,87)	TAK
	ARCHES (Armstrong 2019)		STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
	0,25 (0,14; 0,46)		0,62 (0,45; 0,85)*		0,40 (0,21; 0,79)	TAK
0,25 (0,14; 0,46)		0,67 (0,48; 0,92)**		0,37 (0,19; 0,74)	TAK	

*PFS

**MPFS

12.1.2. Czas przeżycia całkowitego

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotne statystycznie **wydłużenie czasu przeżycia w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT** dla populacji ogólnej (TP), z małą objętością choroby (HV) oraz chorych wcześniej leczonych miejscowo (PLT).

Wartość parametru HR dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w wariancie uwzględniającym badanie *GETUG AFU-15* wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,77 (95% CI: 0,62; 0,95);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,90 (95% CI: 0,71; 1,16);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (95% CI: 0,40; 0,92);
- wcześniej leczonej miejscowo (PLT): HR=0,48 (95% CI: 0,25; 0,93).

Zgodnie z powyższym największą redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu uzyskano dla populacji wcześniej leczonej miejscowo (o 52%), a najmniejszą dla populacji z dużą objętością choroby (o 10%).

Wyniki porównania pośredniego dla wariantu wykluczającego badanie *GETUG AFU-15* są zbieżne z wynikami uzyskani dla wariantu z badaniem *GETUG AFU-15*.

Wartość parametru HR dla porównania pośredniego ENZ+ADT vs RT+ADT w populacji z małą objętością choroby (LV) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami; HR=0,81 (95% CI: 0,52; 1,25).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 74.
Czas przeżycia całkowitego (OS); wariant uwzględniający badanie GETUG AFU-15

Punkt końcowy	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019) i Vaishampayan 2021		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019), GETUG AFU-15 (Gravis 2016)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
OS	Populacja ogólna (TP)					
	0,61 (0,51; 0,73)		0,79 (0,71; 0,89)		0,77 (0,62; 0,95)	TAK
	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019)		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019), GETUG AFU-15 (Gravis 2016)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
	0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)		0,90 (0,71; 1,16)	NIE
	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019)		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019), GETUG AFU-15 (Gravis 2016)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
	0,55 (0,38; 0,78)		0,91 (0,73; 1,13)		0,60 (0,40; 0,92)	TAK
	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019)		Metaanaliza badań STAMPEDE-4 (Parker 2018) i HORRAD (Boevé 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	RT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			

Chorzy z małą objętością choroby (LV)				
0,55 (0,38; 0,78)		0,68 (0,53; 0,87)		0,81 (0,52; 1,25) NIE
Metaanaliza badań <i>ARCHES</i> (Dane od Wnioskodawcy), <i>ENZAMET</i> (Dane od Wnioskodawcy)		Metaanaliza badań <i>CHAARTED</i> (Kyriakopoulos 2018) i <i>GETUG AFU-15</i> (Gravis 2016)		Wynik porównania pośredniego
ENZ	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI) IS
HR (95%CI)		HR (95%CI)		
Chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT)				
██████████		██████████		██████████ █████

Tabela 75.
Czas przeżycia całkowitego (OS); wariant wykluczający badanie GETUG AFU-15

Punkt końcowy	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019) i Vaishampayan 2021		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
OS	Populacja ogólna (TP)					
	0,61 (0,51; 0,73)		0,78 (0,68; 0,88)		0,78 (0,63; 0,98)	TAK
	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019)		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
	0,66 (0,54; 0,81)		0,71 (0,56; 0,91)		0,93 (0,68; 1,28)	NIE
	Metaanaliza badań ARCHES (ab. konf. ESMO 2021) i ENZAMET (Davis 2019)		Metaanaliza badań CHAARTED (Kyriakopoulos 2018), STAMPEDE-1 (Clarke 2019)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
	0,55 (0,38; 0,78)		0,87 (0,67; 1,13)		0,63 (0,41; 0,99)	TAK
	Metaanaliza badań ARCHES (Dane od Wnioskodawcy), ENZAMET (Dane od Wnioskodawcy)		CHAARTED (Kyriakopoulos 2018)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
Chorzy wcześniej leczeni miejscowo (PLT)						
██████████		██████████		██████████	██	

12.1.3. Czas do wystąpienia oporności na kastrację

Dla wszystkich analizowanych populacji tj. populacji ogólnej (TP), chorych z małą objętością choroby (LV) i chorych z dużą objętością choroby (HV) odnotowano **istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą DOC+ADT.**

Wartość parametru HR wyniosła odpowiednio dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95% CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,77)
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,50)

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 76.
Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)

Punkt końcowy	ARCHES (Armstrong 2019)		CHAARTED (Kyriakopoulos 2018)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
TCR	Populacja ogólna (TP)					
	0,28 (0,22; 0,36)		0,61 (0,52; 0,73)		0,46 (0,34; 0,62)	TAK
	ARCHES (Armstrong 2019)		CHAARTED (Kyriakopoulos 2018)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z dużą objętością choroby (HV)					
	0,32 (0,24; 0,41)		0,58 (0,47; 0,71)		0,55 (0,39; 0,77)	TAK
	ARCHES (Azad 2021)		CHAARTED (Kyriakopoulos 2018)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
	Chorzy z małą objętością choroby (LV)					
	0,18 (0,10; 0,32)		0,70 (0,50, 0,96)		0,26 (0,13; 0,50)	TAK

12.1.4. Czas do progresji PSA

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA** w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,41)).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 77.
Czas do progresji PSA (TPSA)

Punkt końcowy	Metaanaliza badań ARCHES (Armstrong 2019) Vaishampayan 2021		CHAARTED (Kyriakopoulos 2018)		Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	HR (95% CI)	IS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)			
TPSA	Populacja ogólna (TP)					
	0,19 (0,13; 0,26)		0,70 (0,55; 0,89)		0,27 (0,18; 0,41)	TAK

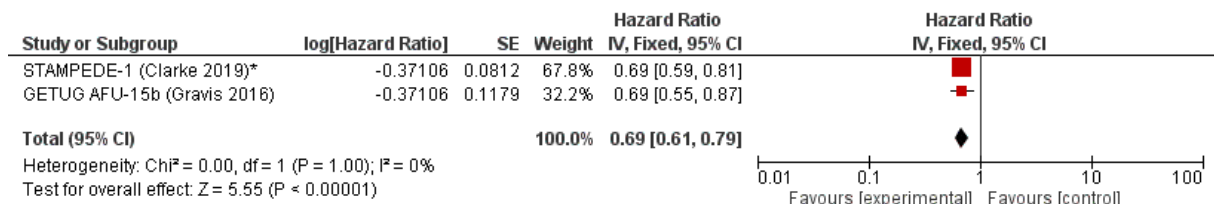
12.2. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

12.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

12.2.1.1. Populacja ogólna (TP)

Rysunek 17.

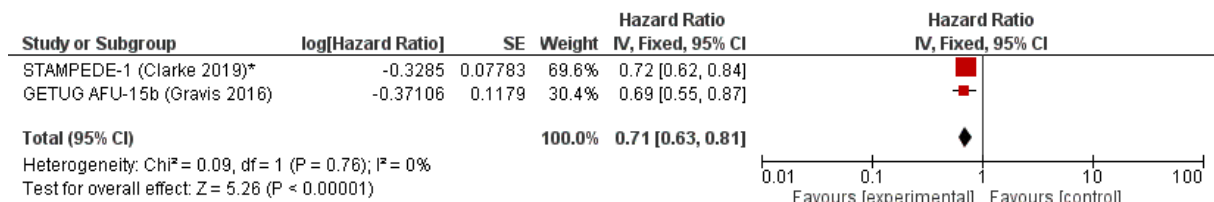
Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań *STAMPEDE-1* oraz *GETUG AFU-15b* (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję PFS z badania *STAMPEDE-1*

Rysunek 18.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań *STAMPEDE-1* oraz *GETUG AFU-15b* (parametr HR)

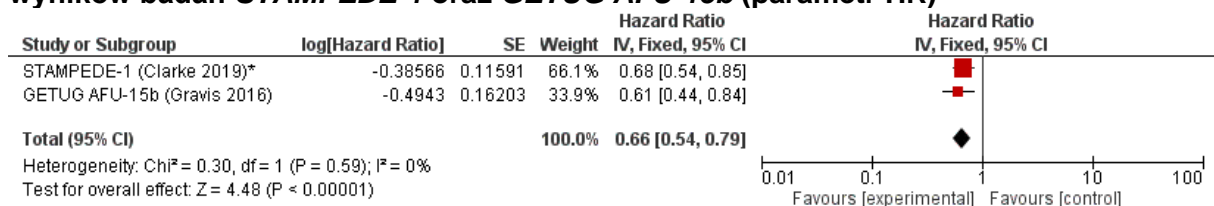


*w metaanalizie uwzględniono definicję MPFS z badania *STAMPEDE-1*

12.2.1.2. Chorzy z dużą objętością choroby (HV)

Rysunek 19.

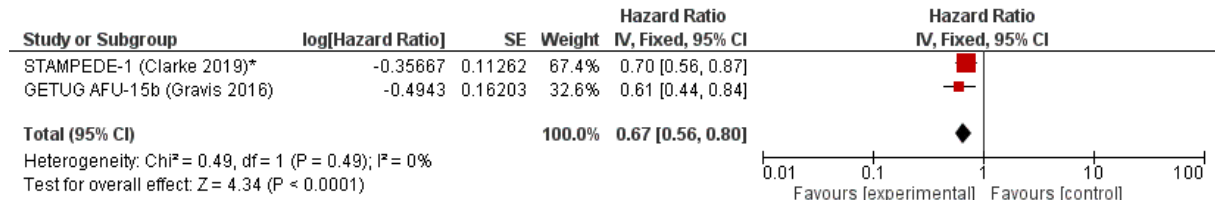
Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań *STAMPEDE-1* oraz *GETUG AFU-15b* (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję PFS z badania *STAMPEDE-1*

Rysunek 20.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR)

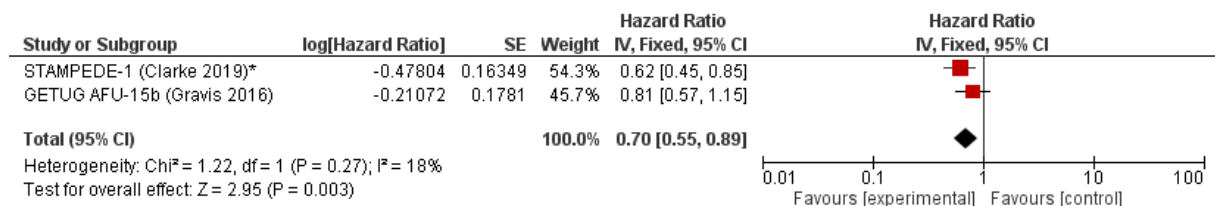


*w metaanalizie uwzględniono definicję MPFS z badania STAMPEDE-1

12.2.1.3. Chorzy z małą objętością choroby (LV)

Rysunek 21.

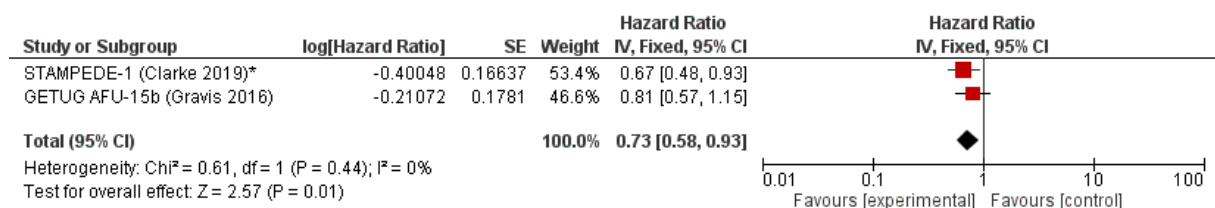
Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję PFS z badania STAMPEDE-1

Rysunek 22.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR)



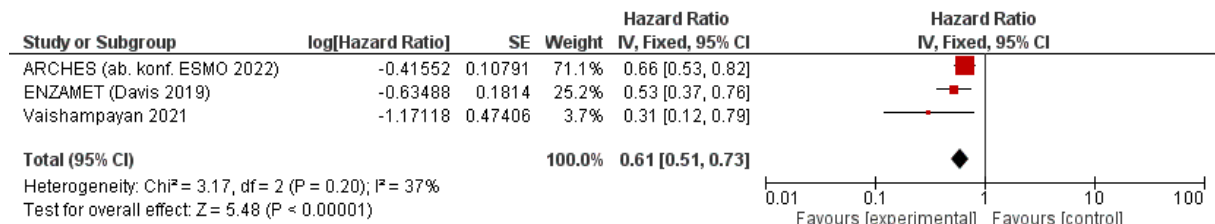
*w metaanalizie uwzględniono definicję MPFS z badania STAMPEDE-1

12.2.2. Czas przeżycia całkowitego

12.2.2.1. Populacja ogólna (TP)

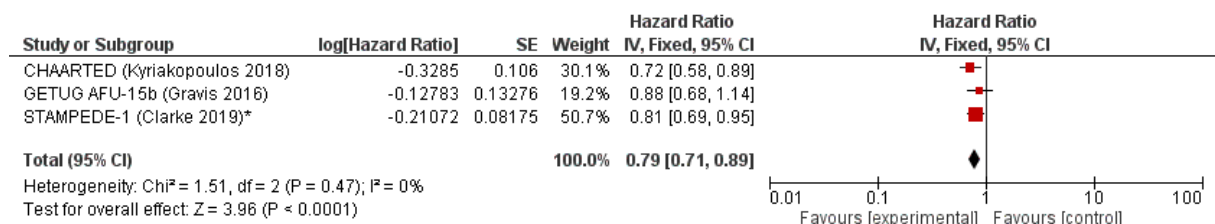
Rysunek 23.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań *ARCHES* i *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* (parametr HR)



Rysunek 24.

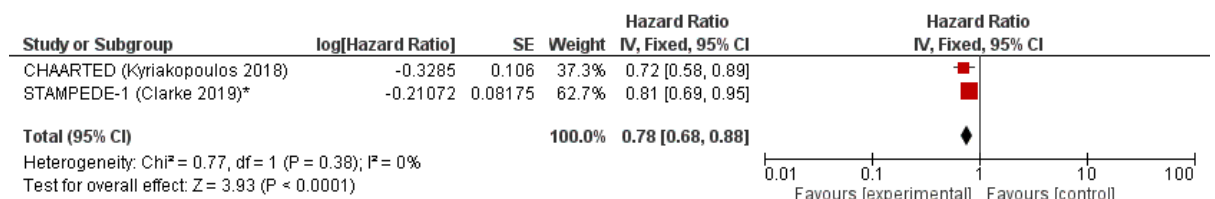
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań *CHAARTED*, *GETUG AFU-15b* i *STAMPEDE-1* (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania *STAMPEDE-1*

Rysunek 25.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań *CHAARTED*, i *STAMPEDE-1* (parametr HR) w wariacie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15b*

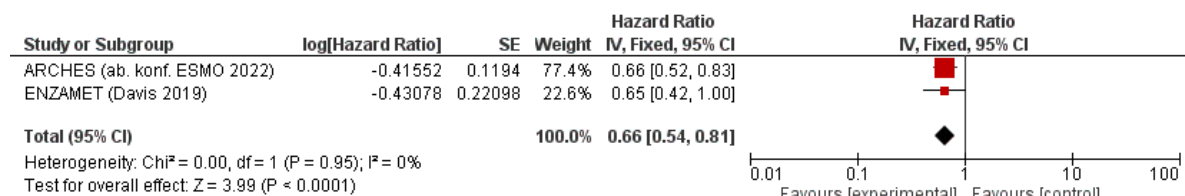


*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania *STAMPEDE-1*

12.2.2.2. Chorzy z dużą objętością choroby (HV)

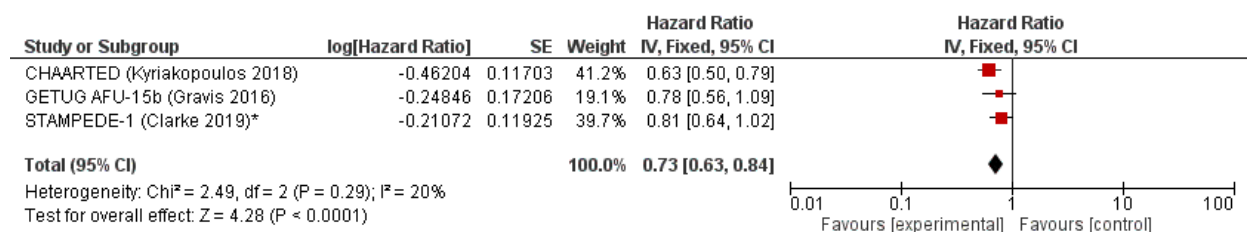
Rysunek 26.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań *ARCHES* i *ENZAMET* (parametr HR)



Rysunek 27.

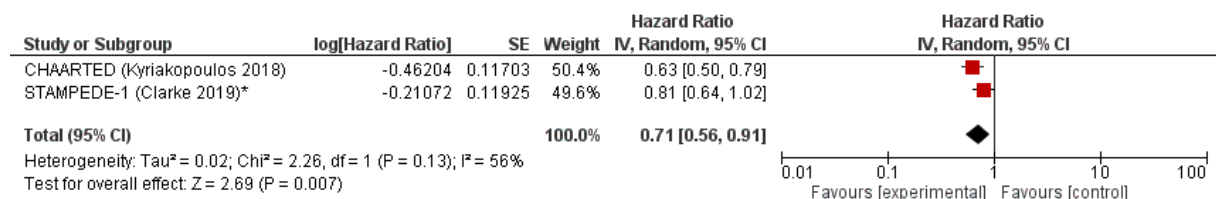
Czas przeżycia całkowitego; *CHAARTED*, *GETUG AFU-15b* i *STAMPEDE-1* (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania *STAMPEDE-1*

Rysunek 28.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań *CHAARTED* i *STAMPEDE-1* (parametr HR) w wariacie wykluczającym badanie *GETUG AFU-15b*

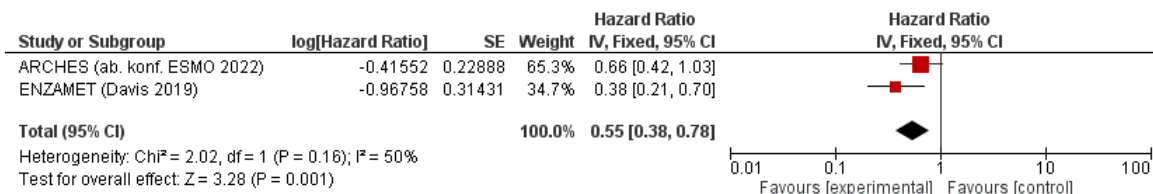


*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania *STAMPEDE-1*

12.2.2.3. Chorzy z małą objętością choroby (LV)

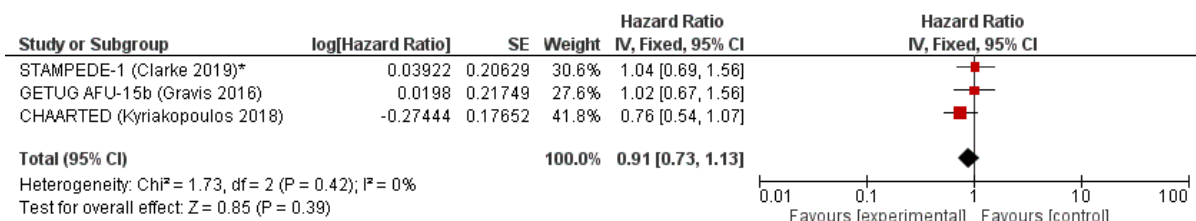
Rysunek 29.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i ENZAMET (parametr HR)



Rysunek 30.

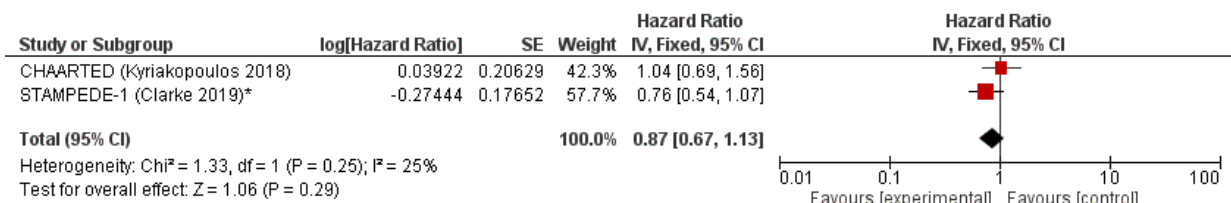
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań CHAARTED, GETUG AFU-15b i STAMPEDE-1 (parametr HR)



*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania STAMPEDE-1

Rysunek 31.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań CHAARTED i STAMPEDE-1 (parametr HR) w wariacie wykluczającym badanie GETUG AFU-15b



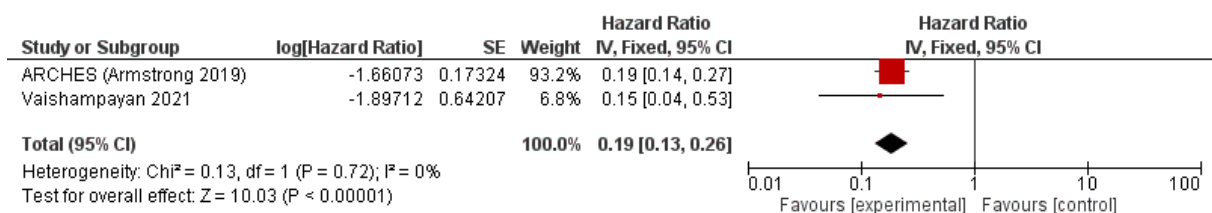
*w metaanalizie uwzględniono definicję OS z badania STAMPEDE-1

12.2.3. Czas do progresji PSA (TPSA)

12.2.3.1. Populacja ogólna (TP)

Rysunek 37.

Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i Vaishampayan 2021 (parametr HR)



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

Tabela 78

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
China ARCHES: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)	Clinical Trials: NCT04076059	Aktywne, nie rekrutujące	Astellas Pharma China, Inc.	Eksperymentalne, z grupami równoległymi, randomizowane, począśnie zaślepione, fazy III	Ocena skuteczność i bezpieczeństwa stosowania ENZ + ADT w porównaniu z PLC + ADT u chorych na mHSPC (populacja chińska).	Wrzesień 2019	Czerwiec 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2020 r.

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 79.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("prostatic" OR "prostate")	239 437	315 972	23 479
#2	("cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant")	4 649 726	4 777 690	236 337
#3	#1 AND #2	192 863	250 971	16 749
#4	("hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	21 586	21 574	1 289
#5	#3 AND #4	7 225	8 209	624
#6	("mHSPC" OR "HSPC" OR "ADPC")	1 768	3 513	141
#7	#5 OR #6	8 773	11 270	665
#8	("enzalutamide" OR "xtandi" OR "MDV3100" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100")	2 391	5,445 [^]	724
#9	#7 AND #8	315	667	97
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	428	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 93, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 3, Cochrane Protocols: 1

[^]dotychczas zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 18.05.2021 r.

Tabela 80.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań; porównanie pośrednie

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("prostatic" OR "prostate")	239 437	315 972	23 479
#2	("cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant")	4 649 726	4 777 690	236 337
#3	#1 AND #2	192 863	250 971	16 749
#4	("hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	21 586	21 574	1 289
#5	#3 AND #4	7 225	8 209	624
#6	("mHSPC" OR "HSPC" OR "ADPC")	1 768	3 513	141
#7	#5 OR #6	8 773	11 270	665
#8	("docetaxel" OR "docetaxol" OR "RP 56976" OR "RP56976" OR "RP-56976" OR "taxotere" OR "taxoltere" OR "NSC 628503" OR "NSC628503" OR "NSC-628503" OR "daxotel" OR "dexotel" OR "docefrez" OR "lit 976" OR "lit976" OR "oncodoce" OR "taxespira" OR "taxoter" OR "textot")	17 783	31 598 ^{^^}	7 557
#9	("radiotherapy" OR "radiotherapies" OR "radiation" OR "irradiation" OR "bioradiant" OR "bucky ray" OR "bucky therapy" OR "radio therapy" OR "radio treatment" OR "radiotreatment" OR "radiohypophysectomy" OR "radiology" OR "roentgen" OR "rontgen" OR "x ray" OR "x-ray")	2 089 862	1 332 445 ^{^^}	89 631
#10	#8 OR #9	2 104 272	1 359 717	84 631
#11	#7 AND #10	1 435	1 659	313 [^]
#12	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 693 863	1 969 129 ^{^^^}	n/d
#13	#11 AND #12	267	397	n/d
#14	#13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	256	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 298, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 12, Cochrane Protocols: 1, Cochrane Clinical Answers: 2

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn
 ^^dodatkowo zastosowano deskryptor it
 Data wyszukiwania: 18.05.2021 r.

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 81.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Xtandi	73
	enzalutamide	108
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Xtandi	1
	enzalutamide	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Xtandi	1
	enzalutamide	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Xtandi	27
	enzalutamide	59
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)	15
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)	11
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Xtandi	0
	enzalutamid	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 18.05.2021 r.

12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 82. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Ferro 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase. Data przeszukania baz: 30.10.2020 r. Dodatkowo przeszukano referencje do włączonych badań oraz źródła abstraktów konferencyjnych (American Society of Clinical Oncology, ASCO GU, European Society of Medical Oncology oraz European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers od 2010 do 2020 roku).	Porównanie docetakselu oraz substancji celowanych w oś receptorów androgenowych (ARAT, ang. <i>androgen- receptor-axis-targeted</i>) i wskazanie optymalnego wyboru leczenia przerzutowego, hormonowrażliwego raka prostaty u mężczyzn, którzy nie stosowali uprzednio terapii innej niż ADT.	Do metaanalizy włączono 7 badań RTC. Dane dotyczące HR-OS pochodziły od 5922 mężczyzn z mHSPC, którzy nie stosowali uprzednio terapii innej niż ADT (w przypadku badań dopuszczających włączenie chorych po terapii systemowej uwzględniano dane dotyczące subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych). Zestawienie danych pochodzących od mężczyzn leczonych ADT i stosujących dodatkowo leczenie DOC lub ARAT vs niestosujących żadnej innej niż ADT terapii wskazało na łączny współczynnik hazardu (HR) wystąpienia zgonu równy 0,69 (95% CI: 0,61; 0,78) przy znacznej heterogeniczności (p=0,045, I ² =52,5%). W przypadku porównania danych uzyskanych od mężczyzn leczonych ADT vs leczonych ADT oraz ARAT stosowanym w pierwszej linii terapii wykazano, że łączne HR zgonu wyniosło 0,62 (95% CI: 0,56; 0,69), bez istotnej heterogeniczności (p=0,69, I ² =0%). Z kolei zestawienie danych pochodzących od chorych leczonych ADT vs ADT+DOC (stosowanym w pierwszej linii leczenia) dało łączne HR zgonu wynoszące 0,80 (95% CI: 0,71; 0,89), bez istotnej heterogeniczności (p=0,48, I ² =0%). Metaanaliza sieciowa wskazała na przewagę ARAT nad docetakselem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia. HR wystąpienia zgonu dla porównania pomiędzy chorymi stosującymi ADT+ARAT vs ADT+DOC wyniosło 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91). Analiza rankingowa porównywanych terapii również wskazała na przewagę ARAT nad DOC.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami metaanalizy, w której wykazano brak przewagi w zakresie przeżycia u mężczyzn z mHSPC, którzy otrzymywali ADT+ARAT vs ADT, leczonych jednocześnie lub wcześniej DOC w porównaniu z tymi, którzy nie byli wcześniej leczeni DOC. (HR-OS=1,77 (95% CI=1,12; 2,77, p=0,0134)).</p>
Wang 2021	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline (interfejs PubMed); Baza Embase (interfejs OVID); Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, interfejs Wiley); Rejestry badań (ClinicalTrials.gov i EU Clinical Trials Register); Dokumenty regulacyjne wydane przez FDA i EMA. Data przeszukania baz do: 05.11.2019 r.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych stosowanych w leczeniu mCSPC na podstawie badań RCT.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 7 badań RTC, w których łącznie uczestniczyło 7287 chorych. W ramach metaanalizy porównano 6 terapii (octan abirateronu, apalutamid, docetaksel, enzalutamid, standardowy niesteroidowy antyandrogen i placebo / brak leczenia).</p> <p>Na podstawie wyników badań klinicznych terapie stosowane w skojarzeniu z ADT związane z poprawą całkowitego przeżycia (od najbardziej do najmniej efektywnej) obejmowały: octan abirateronu (HR: 0,61; 95% CI: 0,54-0,70), apalutamid (HR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,89) i docetaksel (HR: 0,79; 95% CI: 0,71-0,89). Z kolei terapie stosowane w skojarzeniu z ADT związane z poprawą przeżycia wolnego od progresji radiologicznej obejmowały enzalutamid (HR: 0,39; 95% CI: 0,30-0,50), apalutamid (HR: 0,48; 95% CI: 0,39-0,60), octan abirateronu (HR: 0,51; 95% CI: 0,45-0,58) i docetaksel (HR: 0,67; 95% CI: 0,60-0,74).</p> <p>Stosowanie docetakselu wiązało się ze znacznie zwiększoną częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR: 23,72; 95% CI: 13,37-45,15), stosowanie octanu abirateronu z nieznacznie zwiększoną częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR: 1,42; 95% CI: 1,10-1,83), a w przypadku pozostałych terapii bez istotnego wzrostu częstości występowania SAE.</p> <p>Wykazano, że leczenie octanem abirateronu i apalutamidem w skojarzeniu z ADT, może zapewnić największe korzyści w zakresie OS przy stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych z mCSPC. Zwrócono także uwagę, że enzalutamid wydaje się być</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				związany z najwyższą korzyścią w zakresie rPFS, konieczna jest dłuższa obserwacja w celu zbadania korzyści dotyczących całkowitego przeżycia związanego ze stosowaniem enzalutamidu.
Wenzel 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed, Medline; Baza Embase; Baza Web of Science; Baza Scopus; Baza Cochrane; Data przeszukania baz: 01.10.2020 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych w mHSCP na podstawie badań RCT, w tym ocena OS w subpopulacji chorych małą i dużą objętością choroby.	<p>Do metaanalizy włączono 7 badań RTC. Pierwsza część analizy składała się z 7 badań, w których łącznie brało udział 6 639 chorych, a druga część analizy uwzględniła 5 badań, w których łącznie uczestniczyło 4 462 chorych.</p> <p>Pierwszą część analizy wykonano w oparciu o standardową NMA. Na podstawie wyników analizy stwierdzono, że w przypadku chorych z o dużej objętości choroby najskuteczniejszą terapią jest octan abirateronu, natomiast w przypadku chorych z małą objętością choroby najlepszy okazał się enzalutamid.</p> <p>W drugiej części analizy porównywano mediany OS. Najdłuższą medianę OS uzyskano dla octanu abirateronu (50,1 mies.), a dla DOC 45,9 mies. oraz ADT w monoterapii 34,0 mies. Mediana OS wśród chorych z małą objętością choroby leczonych DOC wyniosła 69,5 mies. w porównaniu z 67,7 mies. dla chorych stosujących ADT w monoterapii.</p> <p>Autorzy podkreślili, że wyniki standardowej NMA mogły zawyżyć skuteczności leczenia, zamiast skupiać się na medianie czasu trwania OS, co może stanowić ważniejszy kliniczny punkt końcowy. Zwrócono uwagę, że wyniki NMA różnią się od przedstawionych w publikacji <i>Sathianathen 2020</i>, w którym enzalutamid zajął pierwsze miejsce zarówno pod względem mHSPC o dużej, jak i małej objętości choroby. Różnice w rankingach wyników w porównaniu z poprzednimi NMA mogą być bezpośrednio związane z dojrzałością danych i czasem trwania obserwacji.</p>
Chen 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	MEDLINE Data przeszukania: od 1966 r. do września 2019 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii skojarzonych u chorych na	Do metaanalizy włączono 16 badań RCT. W publikacji wykazano, że stosowanie terapii ADT w skojarzeniu z docetakselem, octanem abirateronu,

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>EMBASE przez OVIDSP Data przeszukania: od 1974 r. do września 2019 r.</p> <p>Cochrane Central Register of Controlled Trials Data przeszukania: od 1948r. do września 2019 r.</p> <p>Clinical Trial.gov Data przeszukania: od 1999 r. do września 2019 r.</p> <p>Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne badań włączonych. Data ostatniego przeszukania: 25 wrzesień 2019 r.</p>	mHSPC i określenie optymalnego leczenia w tej populacji.	<p>enzalutamidem lub apalutamidem wiązało się ze znacznym wydłużeniem FFS i OS w porównaniu z ADT w monoterapii u chorych na mHSPC. Jako najbardziej skuteczne terapie wskazano octan abirateronu i enzalutamid.</p> <p>Terapia enzalutamidem w skojarzeniu z ADT wiązała się z istotnie statystycznie wyższą skutecznością w porównaniu z ADT w monoterapii w odniesieniu do OS (HR = 0,65, 95% CI = 0,43; 0,98). Ponadto, dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. <i>failure free survival</i>) enzalutamid w skojarzeniu z ADT również wykazał znaczną korzyść w porównaniu z ADT w monoterapii (HR = 0,36, 95% CI = 0,30; 0,44).</p> <p>Stwierdzono, że najsukuteczniejszymi w odniesieniu do OS są terapie oparte na ADT w połączeniu z octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem. Prawdopodobieństwo, że dana terapia będzie najsukuteczniejsza, określone na podstawie pola powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (SUCRA, ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>).</p> <p>Prawdopodobieństwo to dla octanu abirateronu, enzalutamidu i apalutamidu w odniesieniu do OS wyniosło odpowiednio 80%, 79% i 79%, natomiast prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną PRF (ang. <i>probability of ranking first</i>) wyniosło kolejno 21%, 32% i 37%. W przypadku FFS, najsukuteczniejsze okazały się terapie oparte na ADT w połączeniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem z prawdopodobieństwem odpowiednio 92% i 93% w SUCRA oraz 42% i 54% w PRF.</p> <p>Wyniki wskazują, że spośród porównywanych terapii, enzalutamid w połączeniu z ADT charakteryzował się najniższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej i zwiększenia aktywności AIAT.</p>
Di Nunno 2020	Cook: 5/5	Baza Pubmed	Ocena toksyczności metod leczenia, korzyści w zakresie	Do metaanalizy włączono 8 badań RCT, uwzględniając dane pochodzące od 9987 chorych. W publikacji wykazano, że

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza Cochrane Library Baza Scopus Przeszukano również abstrakty konferencyjne American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, American Association for Cancer Research, European Association of Urology, American Urological Association</p>	<p>przeżycia i PFS u wszystkich chorych oraz korzyści w zakresie przeżycia u chorych z określonymi cechami klinicznymi/patologicznym.</p>	<p>stosowanie docetakselu, abirateronu z prednizonem, nowoczesnych antyandrogenów (NA) (enzalutamid lub apalutamid) spowodowało poprawę OS i rPFS. W analizach, które zebrano wykazano, że podawanie enzalutamidu spowodowało znaczną poprawę bPFS, chociaż heterogeniczność badań była statystycznie istotna ($I^2=92,38\%$, $p<0,0003$). Zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności sercowo-naczyniowej wysokiego stopnia było wyraźnie związane z leczeniem abirateronem podawanym w skojarzeniu z prednizonem, podczas gdy ryzyko wystąpienia nadciśnienia nie było istotne statystycznie u chorych otrzymujących apalutamid lub enzalutamid. Wartość parametru RR dla częstości występowania napadów/zawrotów głowy, upadków, bólów stawów i obrzęków wynikających ze stosowania enzalutamidu/apalutamidu nie była istotna statystycznie. U chorych z przerzutami do narządów trzewnych nie obserwowano korzyści związanych z przeżyciem podczas stosowania androgenów nowej generacji (enzalutamidu, apalutamidu). Ogólnie enzalutamid określono jako skuteczną terapię u chorych z dużą objętością choroby.</p>
<p><i>Marchioni 2020</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>PubMed Web of Science Scopus ScienceDirect Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne badań włączonych oraz przeglądów systematycznych.</p>	<p>Analiza wyników badań RCT, dotyczących leczenia I. linii chorych na HSCP.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 13 badań RCT. Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie przewagi terapii ukierunkowanych na szlak receptora androgenowego (AR) w skojarzeniu z ADT w porównaniu z docetakselem w odniesieniu do OS. Autorzy publikacji wskazali, że pomimo braku istotności statystycznej, wszystkie nowe terapie ukierunkowane na szlak AR (octan abirateronu, apalutamid i enzalutamid) wykazały korzyść w odniesieniu do OS w porównaniu z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania: do czerwca 2019 r.		<p>docetakselem, z ok. 10% redukcją ryzyka zgonu (zakres wartości HR: od 0,89 do 0,90).</p> <p>Ponadto stosowanie octanu abirateronu, enzalutamidu i apalutamidu wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem progresji choroby niż leczenie docetakselem. Wartość parametru HR mieściła się w zakresie od 0,61 do 0,74, co świadczy o redukcji ryzyka progresji choroby o 26% do 39%.</p> <p>Analiza wykazała mniejszą częstość występowania AE u chorych leczonych apalutamidem i enzalutamidem w porównaniu z docetakselem, a także podobną częstość występowania AE w porównaniu z ADT. Ponadto w przypadku apalutamidu i enzalutamidu w porównaniu z docetakselem stwierdzono istotnie statystycznie, znacznie niższe ryzyko wystąpienia AE o wysokim stopniu nasilenia.</p> <p>W leczeniu pierwszej linii chorych na mHSPC octan abirateronu, apalutamid i enzalutamid odpowiadają za zbliżony efekt terapeutyczny.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali równocześnie na niezaspokojoną potrzebę zrozumienia mechanizmu molekularnego dot. rozwoju stanu oporności na kastrację i progresji choroby, a także wiedzy na temat szlaków genetycznych związanych z tymi zdarzeniami.</p>
<i>Pyrgidis 2020</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Scopus; EudraCT; clinicaltrial.gov. Data przeszukania baz: sierpień 2020 r. Dodatkowo przeszukano referencje do włączonych badań.	Ocena zdarzeń niepożądanych dotyczących układu endokrynnego oraz metabolizmu, związanych ze stosowaniem leczenia wykorzystującego substancje celowane w oś receptorów androgenowych.	<p>Stosowanie substancji celowanych w oś receptorów androgenowych (ARAT) zwiększa czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wolnego od przerzutów, obarczone jest jednak ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych dotyczących funkcjonowania układu endokrynnego oraz metabolizmu.</p> <p>Wykazano, że leczenie octanem abirateronu prowadzi do zahamowania aktywności reniny z powodu zmniejszonej produkcji glukokortykoidów, kompensacyjnego wzrostu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), a co za tym idzie nadmiaru mineralokortykoidów, wystąpienia hipokalemii,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>nadciśnienia, zwiększenia ilości płynów w organizmie. Wiąże się również z podwyższonymi wynikami enzymów wątrobowych, hepatotoksycznością oraz zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na mniej korzystny profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego abirateron nie powinien być stosowany u chorych z zastoinową niewydolnością serca.</p> <p>Najczęstszymi endokrynologicznymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi enzalutamidu są nadciśnienie i utrata masy ciała. Terapia enzalutamidem może zwiększać ryzyko wystąpienia złamań na skutek upadku wśród starszych chorych.</p> <p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem apalutamidu obejmują niedoczynność tarczycy, nadciśnienie utratę masy ciała oraz występowanie zmian skórnych najczęściej w postaci zmian plamkowych lub plamkowo-grudkowych.</p> <p>Enzalutamid i apalutamid wykazują wyższy stopień zdarzeń niepożądanych strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak upadki.</p> <p>Terapię obarczoną najmniejszym prawdopodobieństwem wywołania zaburzeń dotyczących metabolizmu oraz układu endokrynnego wydaje się być darolutamid.</p>
Sathianathen 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; Science-Direct; HTA database; Web of Science; abstrakty konferencyjne opublikowane od stycznia 2014 do czerwca 2019 roku;	Charakterystyka i porównanie skuteczności terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Oceniano OS i czas bez progresji choroby. Dodatkowo dla oceny OS przeprowadzono analizę w subpopulacjach	Do analizy włączono 7 badań randomizowanych. Wykazano, że terapia skojarzona obejmująca ADT i którąkolwiek z analizowanych substancji (docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) znacząco wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do ADT stosowanego w monoterapii. Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy skutecznością poszczególnych terapii, jednakże stwierdzono istnienie niewielkich odmienności, które mogą być wykorzystywane przy doborze optymalnej dla konkretnego chorego formy leczenia. Wykazano istnienie trendu w kierunku przewagi ENZ nad pozostałymi

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		szara literatura oraz streszczenia wiodących spotkań onkologicznych i urologicznych opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Data przeszukania baz: styczeń 2014 r.; czerwiec 2019 r.	zróznicowanych pod kątem objętości choroby.	<p>interwencjami (najniższy całkowity HR w porównaniu z ADT w monoterapii (HR=0,53, 95% CI: 0,37; 0,75)). Heterogeniczność badań oceniono jako niską (I²=0%).</p> <p>W grupie chorych z niską objętością choroby tylko ENZ wykazał istotną przewagę nad ADT w zakresie wydłużenia czasu przeżycia (OS) (HR=0,38, 95% CI: 0,20; 0,68). Wykazano także istotną statystycznie przewagę ENZ nad DOC (HR=0,38, 95% CI: 0,19; 0,72). Heterogeniczność oceniono jako niską (I²=8%).</p> <p>W grupie chorych z wysoką objętością choroby wszystkie cztery analizowane interwencje wykazały przewagę nad ADT, żadna nie wykazała wyższości nad pozostałymi. Heterogeniczność oceniono jako niską (I²=1%).</p> <p>Analiza czasu bez progresji choroby wskazała na przewagę wszystkich czterech interwencji nad ADT. ABI i ENZ wykazały porównywalną skuteczność oraz przewagę nad DOC i APA. Heterogeniczność oceniono jako niską (I²=4%).</p>
Wang 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o umiarkowanej niskiej jakości	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; clinicaltrials.com; szara literatura (American Society of Clinical Oncology). Przeszukiwane do 07.05.2020 r.	Porównanie terapii skojarzonych miejscowych i ogólnoustrojowych (ADT+ABI+prednizon/ ADT+APA/ ADT+DOC/ ADT+ENZ/ ADT+RT/ ADT w monoterapii) w celu identyfikacji optymalnego sposobu leczenia wpływającego na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka prostaty. Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach chorych zróznicowanych pod względem	<p>Do metaanalizy włączono 10 badań RCT, uwzględniając dane pochodzące od 11 194 chorych.</p> <p>Terapia skojarzona w postaci RT+ADT wykazała przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,96, 95% CI: 0,85; 1,1) oraz wykazała istotną statystycznie korzyść dotyczącą całkowitego przeżycia w subpopulacji chorych z niską objętością choroby (HR=0,68, 95% CI: 0,54; 0,87).</p> <p>Wśród chorych z wysoką objętością choroby wszystkie porównywane terapie skojarzone wykazały statystycznie istotną przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie czasu przeżycia oraz odpowiedzi PSA, natomiast ADT+RT nie wykazały przewagi w tym zakresie (HR=1,1 95% CI: 0,92; 1,2) W subpopulacji mężczyzn z niską objętością choroby istotną statystycznie przewagę obserwowano w przypadku ENZ+ADT (HR=0,38, 95% CI: 0,21; 0,69).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			objętości choroby oraz wyniku w skali Gleasona.	<p>W podgrupie chorych z wynikiem w skali Gleasona <8 wszystkie terapie skojarzone wykazały wyższość nad monoterapią ADT, natomiast statystycznie istotną przewagę obserwowano jedynie dla ADT+APA (HR=0,56, 95% CI: 0,33; 0,95) i ADT+DOC (HR=0,71, 95% CI: 0,54; 0,92).</p> <p>Wśród chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥8 monoterapia ADT była mniej skuteczna niż terapie skojarzone pod kątem analizowanych punktów końcowych, nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Analiza rankingowa porównywanych terapii wskazała jako leczenie optymalne terapię ADT+ENZ, jednakże przewaga ta nie była statystycznie istotna.</p> <p>Wszystkie rodzaje analizowanych terapii skojarzonych wykazały także wyższość nad monoterapią ADT w czynnikach wpływających na jakość życia chorego, takich jak czas do wystąpienia zdarzeń kostnych i progresja bólu.</p>

12.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 83.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja								
		<i>Ferro 2021</i>	<i>Wang 2021</i>	<i>Wenzel 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Di Nunno 2020</i>	<i>Marchioni 2020</i>	<i>Pyrgidis 2020</i>	<i>Sathianath en 2020</i>	<i>Wang 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja								
		Ferro 2021	Wang 2021	Wenzel 2021	Chen 2020	Di Nunno 2020	Marchioni 2020	Pyrgidis 2020	Sathianath en 2020	Wang 2020
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja								
		Ferro 2021	Wang 2021	Wenzel 2021	Chen 2020	Di Nunno 2020	Marchioni 2020	Pyrgidis 2020	Sathianath en 2020	Wang 2020
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja								
		<i>Ferro 2021</i>	<i>Wang 2021</i>	<i>Wenzel 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Di Nunno 2020</i>	<i>Marchioni 2020</i>	<i>Pyrgidis 2020</i>	<i>Sathianath en 2020</i>	<i>Wang 2020</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

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

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla enzalutamidu

12.8.1. Badanie ARCHES

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza III

Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według objętości choroby (mała/duża) oraz terapii DOC w ramach leczenia raka prostaty w wywiadzie (brak/ 1-5 cykli/ 6 cykli). Chorobę o dużej objętości definiowano jako obecność przerzutów do trzewi lub, w przypadku braku przerzutów do trzewi, konieczna jest obecność ≥ 4 miejsc z przerzutami do kości, gdzie przynajmniej jedno z tych miejsc będzie poza kręgosłupem oraz kośćmi miednicy. Terapia DOC w wywiadzie definiowana jest jako ≥ 1 cykl DOC (ale nie więcej niż 6). Randomizacja odbyła się przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. *Interactive Response Technology*), na podstawie którego nadano każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, że badacz, sponsor badania i jego zespół, personel badawczy oraz chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii. Placebo podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki tabletek ENZ (wielkość, kształt, opakowanie). Członkowie niezależnego zespołu ds. Monitorowania Danych dotyczących bezpieczeństwa (DSMB, ang. *Data Safety Monitoring Board*) analizowali niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa i mieli dostęp do przydziału dawkowania w celu okresowego przeglądu niezaślepienie danych. Odślepienie badania zostało dopuszczone tylko w przypadku wystąpienia podejrzanego, nieoczekiwanego ciężkiego działania niepożądanego (SUSAR ang. *suspected unexpected serious adverse reaction*) na wniosek sponsora lub powinno być rozważane tylko ze względu na bezpieczeństwo chorego w przypadku gdy nagły wypadek medyczny wymaga takiego ujawnienia. Każde odślepienie musi zostać odnotowane wraz godziną, datą, numerem chorego oraz powodem;

Opis utraty chorych z badania: ogółem 377 (32,8%) chorych z 1150 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:

- w grupie ENZ+ADT 135 (23,5%) z 574 chorych (u 65 (11,3%) chorych wystąpiła progresja choroby* [w tym 49 (8,5%) progresja radiologiczna, 38 (6,6%) progresja kliniczna oraz 29 (5,1%) progresja PSA], u 28 (4,9%) zdarzenia niepożądane, u 25 (4,4%) wycofanie zgody na udział w badaniu, u 9 (1,6%) chorych wystąpił zgon, u 2 (0,3%) nieprzestrzeganie protokołu badania, 0 (0,0%) utrata w okresie obserwacji oraz 6 (1,0%) chorych inne powody);
- w grupie PLC+ADT 242 (42,0%) z 576 chorych (u 171 (29,7%) chorych wystąpiła progresja choroby* [w tym 125 (21,7%) progresja radiologiczna, 105 (18,2%) progresja PSA oraz 75 (13,0%) progresja kliniczna], u 30 (5,2%) wycofanie zgody na udział w badaniu, u 21 (3,6%) zdarzenia niepożądane, u 7 (1,2%) zgon, 1 (0,2%) nieprzestrzeganie protokołu, 1 (0,2%) utrata w okresie obserwacji oraz u 11 (1,9%) z inne powody);

Skala Jadad: 5/5;

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Inc. oraz Pfizer Inc.

Liczba ośrodków: 202 ośrodki w 24 krajach w Ameryce Północnej i Łacińskiej, Europie oraz Azji;

Okres obserwacji: mediana 14,4 miesiąca; data odcięcia danych: 14.10.2018 r.;

Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej wynosił 0,05. Końcową analizę rPFS zaplanowano po wystąpieniu 262 zdarzeń w celu wykazania HR wynoszącego 0,67 z mocą testu 90% na podstawie

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]

dwustronnego testu *log-rank*.. zastosowano równoległą strategię testowania do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Drugorzędowe punkty końcowe, inne niż OS, analizowano sekwencyjnie przy poziomie istotności 0,01. Końcowa analiza OS będzie przeprowadzona po wystąpieniu 342 zgonów, w celu uzyskania mocy testu równej 80% oraz wykazania HR wynoszącego 0,73 przy poziomie istotności 0,04. Śródkresowa analiza OS została przeprowadzona w czasie końcowej analizy rPFS przy poziomie istotności obliczonym przy użyciu funkcji O’Brien-Fleming.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- dorośli mężczyźni (wiek ≥ 18);
- potwierdzony patologicznie (histologicznie lub cytologicznie) gruczolakorak prostaty bez zróżnicowania neuroendokrynnego, komórek sygnetycznych lub histologii drobnokomórkowej, hormonowrażliwy (*de novo* albo nawrót po wcześniejszej terapii miejscowej);
- stan sprawności ECOG: 0 lub 1;
- choroba przerzutowa potwierdzona prześwietleniem kości lub przerzutami w TK lub MRI;
- dozwolona była terapia ADT agonistą lub antagonistą LHRH lub obustronna orchidektomia (tj. kastracja medyczna lub chirurgiczna) w wywiadzie;
- dozwolona była terapia DOC do 6 cykli w wywiadzie;
- oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 12 miesięcy według badacza;
- brak problemów z przyjmowaniem (połykaniem) leku i przestrzegania procedur medycznych;
- mężczyźni aktywni seksualnie oraz ich partnerki będące w wieku rozrodczym muszą stosować 2 metody antykoncepcji przez okres od badania przesiewowego do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Metody antykoncepcji obejmują użycie prezerwatyw oraz dodatkowo jedną z wymienionych metod:
 - konsekwentne i prawidłowe stosowanie z ustalonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację przez partnerkę;
 - założenie wkładki lub systemu domacicznego przez partnerkę;
 - podwiązanie jajników co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - wazektomia lub inna procedura medyczna (np. obustronna orchidektomia) co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - metody antykoncepcji oparte na kalendarzu (metoda Knausa-Ogino / naturalna metoda planowania rodziny zostały zastosowane wyłącznie u chorych leczonych w Japonii);
 - zgoda chorego dotycząca przestrzegania zasad protokołu badania (tj. nie branie udziału w innym badaniu oraz nie oddawanie spermy w czasie do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku).

Kryteria wykluczenia:

- progresja choroby przed randomizacją podczas terapii ADT i/lub DOC;
- farmakoterapia, radioterapia lub operacja z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego w wywiadzie, z wyjątkiem:
 - ≤ 3 lub ≤ 6 miesięcy (jeśli chory był leczony DOC) ADT z agonistami lub antagonistami LHRH lub orchiektomia, z lub bez równoczesnego stosowania antyandrogenów przed 1. dniem, bez radiograficznych dowodów progresji choroby lub wzrostu PSA przed 1. dniem badania;
 - jednego cyklu radioterapii paliatywnej lub leczenia chirurgicznego w celu leczenia objawowego choroby przerzutowej, stosowanej co najmniej 4 tygodnie przed 1. dniem badania;
 - ≤ 6 cykli leczenia DOC zakończonego w ciągu 2 miesięcy od 1. dnia oraz brak dowodów na progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu stosowania DOC;
 - terapia ADT stosowana przez < 39 miesięcy w wywiadzie i > 9 miesięcy przed 1. dniem badania jako terapia neoadjuwentowa/adjuwentowa;
- poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie inhibitorami 5- α reduktazy (finasteryd, dutasteryd) w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie estrogenami, octanem cyproteronu, androgenami w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie układowe glukokortykoidami w dawce większej niż ekwiwalent dawki prednizonu wynoszący 10 mg/dobę w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]

- leczenie raka gruczołu krokowego aminoglutetymidem, ketokonazolem, octanem abirateronu, enzalutamidem oraz jakimkolwiek innym badanym środkiem hamującym receptor androgenowy lub syntezę androgenów w wywiadzie;
- stosowanie leków ziołowych, o których wiadomo, że wykazują aktywność hormonalną w raku prostaty i/lub zmniejszają stężenie PSA w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- udział w innych badaniach klinicznych w wywiadzie w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania;
- stosowanie biofosfonianów lub denozumabu w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem badania (chyba, że były podawane w stałej dawce lub były stosowane w celu leczenia osteoporozy).
- obecność przerzutów do mózgu lub aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- inny nowotwór w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem leczonych nowotworów z niskim prawdopodobieństwem nawrotu w ocenie badacza);
- wyniki badania laboratoryjnego w badaniu przesiewowym:
 - stężenie całkowitej liczby neutrofilii wynoszące <1500/μl, stężenie płytek krwi <100 000/μl lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl (6,2 mmol/l) (chorzy mogli nie otrzymywać żadnych czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub transfuzji krwi w ciągu 28 dni przed wartościami hematologicznymi podczas badania przesiewowego);
 - stężenie całkowitej bilirubiny wynoszące $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta) lub stężenie AlAT lub AspAT wynoszące $\geq 2,5 \times \text{GGN}$;
 - stężenie kreatyniny wynoszące >2 mg/dl (177 μmol/l);
 - stężenie albuminy wynoszące <3,0 g/dl (30 g/l);
- napad padaczkowy lub choroba, która predysponuje do wystąpienia napadu (np. wcześniejszy udar koronowy lub znaczący uraz mózgu, malformacje tętniczo-żylnie w wywiadzie);
- utrata przytomności lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 12 miesięcy przed 1. dniem badania;
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, w wywiadzie, w tym:
 - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg klasyfikacji NYHA trwająca lub w wywiadzie, za wyjątkiem, gdy badanie przesiewowe echokardiogramem lub wielobramkową angiografią radioizotopową (MUGA, ang. *multi-gated acquisition scan*) wykonane w ciągu 3 miesięcy przed datą randomizacji wykazało, że wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosi $\geq 45\%$;
 - klinicznie istotna arytmia komorowa (tj. utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub zaburzenie rytmu serca, będące specyficzną odmianą wielokształtnego częstoskurczu komorowego (fr. *torsades de pointes*));
 - przedsionkowo-komorowy blok serca (typu Mobitz II) drugiego lub trzeciego stopnia bez stałego rozrusznika serca;
 - niedociśnienie, stwierdzone na podstawie skurczowego ciśnienia krwi wynoszącego <86 mm Hg;
 - bradykardia, stwierdzona na podstawie tętna wynoszącego ≤ 45 uderzeń na minutę w EKG;
 - niekontrolowane nadciśnienie stwierdzone na podstawie minimum dwóch kolejnych pomiarów ciśnienia krwi wykazujące skurczowe ciśnienie krwi >170 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mm Hg;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie leku;
- choroba współistniejąca, zakażenie lub stany współistniejące o ciężkim stopniu nasilenia, które w opinii badacza uniemożliwiają choremu udział w badaniu, narażają chorego na nadmierne ryzyko lub utrudnią interpretację danych.

Dane demograficzne

Parametr	ENZ + ADT	PLC + ADT
Liczba chorych	574	576
Wiek, mediana (zakres) [lata]	70,0 (46; 92)	70,0 (42; 92)
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	148 (25,8)
	65-74 r.ż.	256 (44,6)
	≥ 75 r.ż.	170 (29,6)
Rasa, n (%)**	Biała	466 (81,2)

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]			
	Azjatycka	75 (13,1)	80 (13,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	8 (1,4)	8 (1,4)
	Rdenny mieszkaniec Ameryki lub rdenny mieszkaniec Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdenny mieszkaniec Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	2 (0,3)	3 (0,5)
	Nie określono	23 (4,0)	25 (4,3)
Region geograficzny, n (%)	Europa	341 (59,4)	344 (59,7)
	Azja; Pacyfik	104 (18,1)	113 (19,6)
	Ameryka Północna	86 (15,0)	77 (13,4)
	Ameryka Południowa	32 (5,6)	30 (5,2)
	Inne	11 (1,9)	12 (2,1)
Stan sprawności wg ECOG ^{***} , n (%)	0	448 (78,0)	443 (76,9)
	1	125 (21,8)	133 (23,1)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	<8	171 (29,8)	187 (32,5)
	≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
Obecność przerzutów ^{&&&} , n (%)	Tak	536 (93,4)	531 (92,2)
	Nie	34 (5,9)	45 (7,8)
	Nieznane	4 (0,7)	0 (0,0)
Lokalizacja potwierdzonych przerzutów ^{&&&} , n (%)	Tylko do kości	268 (46,7)	245 (42,5)
	Tylko do tkanek miękkich	51 (8,9)	45 (7,8)
	Do kości i do tkanek miękkich	217 (37,8)	241 (41,8)
Obecność odległych przerzutów w początkowej diagnozie, n (%)	M1	402 (70,0)	365 (63,4)
	M0	83 (14,5)	86 (14,9)
	Nie można ocenić	88 (15,3)	125 (21,7)
Objętość choroby, n (%)	Duża [^]	354 (61,7)	373 (64,8)
	Mała	220 (38,3)	203 (35,2)
Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)	Radykalna prostatektomia	72 (12,5)	89 (15,5)
	Radioterapia	73 (12,7)	72 (12,5)
Liczba cykli leczenia DOC w wywiadzie, n (%)	0 cykli	471 (82,1)	474 (82,3)
	1-5 cykli	14 (2,4)	11 (1,9)
	6 cykli	89 (15,5)	91 (15,8)
	Nie	39 (6,8)	61 (10,6)

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]			
Stosowanie ADT w wywiadzie ^{^^^} , n (%)	≤3 miesięcy	414 (72,1) ^{^^}	394 (68,4) ^{^^}
	>3 miesięcy	121 (21,1) [§]	120 (20,8) [§]
	Brak danych	0 (0,0)	1 ^{§§} (0,2)
Czas trwania wcześniejszego leczenia ADT, mediana (zakres) [miesiąc]		1,6 (0,03; 55,3)/N=535 ^{§§§}	1,6 (0,03; 198,8)/N=514 ^{§§§}
Stosowanie antyandrogenów w wywiadzie, n (%)		205 (35,8)/N=572	229 (39,9)/N=574
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		5,4 (0; 4823,5)/N=572	5,1 (0;19 000,0)/N=574
Ocena objawów w skali EORTC QLQ-PR25 ^{&} , średnia (SD)	Zmodyfikowane objawy ze strony układu moczowego	35,2 (25,3)/N=539 ^{§§§}	35,8 (25,4)/N=546 ^{§§§}
	Objawy ze strony układu moczowego	21,39 (17,63)	22,82 (18,51)
	Objawy/zaburzenia jelitowe	5,09 (9,20)	5,57 (10,41)
	Objawy zależne od leczenia	13,40 (11,41)	14,03 (11,79)
	Funkcjonowanie seksualne	60,07 (21,01)	61,90 (22,75)
	Aktywność seksualna	17,87 (23,33)	16,33 (22,04)
	Środki wspomagające nietrzymanie moczu	7,86 (21,55)	12,07 (25,90)
Ocena w skali FACT-P, średnia (SD)	Wynik całkowity [#]	113,9 (19,8)/N=550 ^{§§§}	112,7 (19,0)/N=553 ^{§§§}
	Zdrowie fizyczne	23,52 (4,41)	23,48 (4,28)
	Zdrowie społeczne/rodzinne	19,78 (5,74)	20,06 (5,57)
	Zdrowie emocjonalne	18,43 (4,18)	18,16 (4,08)
	Zdrowie funkcjonalne	18,73 (6,03)	18,53 (5,55)
	Podskala raka prostaty	33,40 (6,52)	32,46 (6,67)
	Podskala bólu raka prostaty	12,36 (3,76)	12,08 (3,77)
	Wskaźnik wyników badań	75,65 (14,38)	74,46 (13,95)
	Wskaźnik FACT zaawansowanego raka prostaty	24,92 (5,11)	24,36 (5,15)
	Ogółem FACT	80,46 (14,78)	80,23 (14,02)
Wynik w skali EQ-5D-5L dla skali VAS, średnia (SD)		74,43 (17,14)	74,19 (16,68)
Wyniki w skali BPI-SF ^{&&} , średnia (SD)	3. pozycja (najgorszy ból)	1,8 (2,4)/N=542 ^{§§§}	1,8 (2,3)/N=552 ^{§§§}
	Nasilenie bólu	1,4 (1,8)/N=542 ^{§§§}	1,4 (1,7)/N=552 ^{§§§}
	Uciążliwość bólu	1,33 (2,02)	1,27 (1,87)
INTERWENCJA			

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]

Interwencja badana: ENZ 160 mg/dobę (w postaci 4 białych lub prawie białych, podłużnych miękkich kapsułek żelatynowych, które są wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem zawierającym 2 przeciwutleniacze 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT.

Chorzy nie powinni uzupełniać pominiętych ani zwymiotowanych dawek leku.

Interwencja kontrolna: PLC (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych) p.o. w skojarzeniu z ADT.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji radiologicznej (potwierdzonej przez ICD) lub rozpoczęcia leczenia badany lekiem lub nowym leczeniem raka prostaty. Późniejsza, kolejna terapię po przerwaniu leczenia była dozwolona zgodnie z lokalną praktyką. Na podstawie wyników pierwotnej analizy i zalecenia DSMB dotyczącego kontynuacji badania, kwalifikującym się chorym zaproponowano możliwość przejścia do otwartej części badania.

W obu grupach część chorych miała zaplanowaną terapię DOC, jednakże w publikacji nie podano informacji na temat ilości chorych poddanych dodatkowej terapii oraz stosowanej dawki.

Leczenie wspomagające: podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (nie wymagające przerwania leczenia ENZ) następującymi, ale nie ograniczonymi do wymienionych terapiami:

- transfuzja krwi oraz czynnik wzrostu zgodnie ze standardem leczenia;
- steroidy (stosowane we wskazaniu innym niż rak prostaty) zgodnie ze standardem leczenia;
- leki przeciwbólowe zgodnie ze standardem leczenia;
- paliatywna radioterapia, w tym radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT, ang. *external beam radiotherapy*) lub systemowa terapia z wykorzystaniem radionuklidów; samaru lub strontu);
- terapia szczipionkowa, która uzyskała autoryzację rynkową i która nie jest wskazana w leczeniu raka prostaty;
- paliatywne leczenie chirurgiczne w leczeniu zdarzeń kostnych (SRE, ang. *skeletal-related events*);
- leczenie hormonalne w leczeniu powikłań analogami LHRH (np. uderzenia gorąca) było dozwolone za zgodą Monitora Badania.

Chorzy kontynuowali terapię ADT, obustronną orchiektomią, agonistą lub antagonistą LHRH podczas trwania badania. Ponadto flutamid, bikalutmid lub nilutamid były dozwolone, jeśli były podawane jednocześnie z agonistą lub antagonistą LHRH, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.

Antyandrogeny w leczeniu raka gruczołu krokowego podczas badania stosowało 34 (5,9%) z 574 chorych w grupie ENZ+ADT.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- radiologiczna progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- progresja PSA;
- odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg RECIST;
- pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym;
- oporność na kastrację;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- progresja bólu;
- profil bezpieczeństwa.

ARCHES [Armstrong 2019; Stenzl 2020, Azad 2021, Iguchi 2021; Dane od Wnioskodawcy; ab. konf. Stenzl 2019a, ab. konf. Shore 2020, ab. konf. Shore 2020a; ab. konf. Armstrong 2021, ab. konf. ESMO 2021]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- z publikacji Armstrong 2021:
 - bezpieczeństwa w podgrupach;
 - danych z Fig. 6 dotyczącej odpowiedzi PSA definiowanej jako osiągnięcie poziomu niewykrywalnego oraz ORR, ponieważ nie opisano czy n to częstość czy liczba zdarzeń;
 - danych z Fig 6., ponieważ dotyczą ryzyka rPFS w podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych względem pozostałych podgrup wyodrębnionych ze względu na lokalizację przerzutów (brak podziału na grupy terapeutyczne);
- z publikacji *Armstrong 2019* nie ekstrahowano danych z Fig. A4 tj. średniej wartości wyniku wg FACT-P, ponieważ przedstawiono średnią zmianę wyniku wg FACT-P z publikacji *Stenzl 2020*;
- nie ekstrahowano wyników z *ab. konf. Shore 2020*, które przedstawiono łącznie dla grupy kontrolnej i badanej;
- z publikacji *Stenzl 2020* nie ekstrahowano:
 - Fig.4 dot. średniego wyniku wg FACT-P w domenie GP1 A i B. ze względu na sposób prezentacji wyników. Odczyt danych z wykresu może być obciążony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
 - Fig 1; dot. odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą, pogorszeniem lub brakiem zmian wyniku w skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L ze względu na sposób prezentacji danych. Odczyt danych z wykresu może być obciążony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
 - Fig. 1 (suplement) dot. wskaźnika wypełnienia kwestionariuszy jakości życia. Odczyt danych z wykresu może być obciążony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
 - Fig. 2 (suplement) dot. średniej wartości wyniku ze względu na fakt, że w analizie uwzględniono średnią zmianę wyniku.
 - Fig. 3, Fig 4., Fig 5 (suplement): dot. odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą, pogorszeniem lub brakiem zmian wyniku w skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L ze względu na sposób prezentacji danych. Odczyt danych z wykresu może być obciążony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
 - Liczby zdarzeń z Fig.2 ze względu na brak pewności czy dane zdarzenie wystąpiło u chorego tylko raz. W związku z czym liczby zdarzeń nie można traktować jako częstości zdarzeń.
- z *ab. konf. Azad 2021* częstość występowania PSA niewykrywalnego i ORR, dla których przedstawiono wyłącznie parametr RD.

*różne rodzaje progresji nie wykluczają się wzajemnie, u jednego chorego może być zgłoszony więcej niż jeden rodzaj progresji

**zgodnie z przepisami krajowymi, rodzaj rasy nie był zbierany we Francji

***brak danych dla jednego chorego z grupy ENZ+ADT

^zdefiniowane wg kryteriów CHARTED jako obecność przerzutów obejmujących trzewia lub w przypadku braku zmian trzewnych, ≥ 4 zmiany w kościach, z których jedna lub więcej musi znajdować się poza kręgosłupem i kośćmi miednicy; niektóre ośrodki badawcze nieprawidłowo podawały informacje o objętości choroby dla niektórych chorych w czasie randomizacji, które zostały skorygowane podczas przeglądu medycznego w momencie włączenia do badania, co skutkowało różnicą o około 20 chorych z dużą lub małą objętością choroby między grupami

^^w publikacji *Stenzl 2020* podano odsetek 77% (w grupie ENZ+ADT oraz w grupie PLC+ADT); przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^obejmuje czas od obustronnej orchiektomii u chorych którzy wcześniej mieli ją wykonaną

*\$w publikacji *Stenzl 2020* podano odsetek 23% (w grupie ENZ+ADT oraz w grupie PLC+ADT); przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$chory stosował ADT, jednak czas trwania leczenia jest nieznan

\$\$\$w publikacji *Stenzl 2020* podano medianę dla populacji N=574 w grupie ENZ+ADT, natomiast N=576 w grupie PLC+ADT; przyczyna rozbieżności nie jest znana

&wszystkie pozycje i wyniki w skali QLQ-PR25 są przekształcane liniowo w skalę od 0 do 100; wyższy wynik w podskali objawów ze strony układu moczowego oznacza więcej objawów

&&średni wynik mieści się w zakresie od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszy ból

&&&oceniane na podstawie oceny niezależnej centralnej komisji po ocenie badacza na początku badania

#całkowity wynik oceny funkcjonalnej terapii raka; prostaty mieści się w zakresie 0; 156, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia

12.8.2. Badanie ENZAMET

ENZAMET [Davis 2019, Stockler 2022]	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, faza III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny; randomizację stratyfikowano w zależności od objętości choroby (duża/miała), planowanej wczesnej terapii DOC* (tak/nie), planowanej terapii antyresorpcyjnej kości (tak/nie), wyniku w skali ACE-27 (0-1/2-3) oraz ośrodka badawczego;</p> <p>Zaślepienie: brak (badanie otwarte)**;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 14 (1,2%) spośród 1125 chorych, w tym 4 (0,7%) spośród 563 chorych otrzymujących enzalutamid z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 10 (1,8%) spośród 562 chorych otrzymujących NSAA (8 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji);</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Astellas Scientific, Medical Affairs, grant nr 704970, Cancer Clinical Trials Program of Cancer Australia, stypendium (APP1102604), granty (1037786 oraz 1150467) z National Health and Medical Research Council of the Australian Government Department of Health;</p> <p>Liczba ośrodków: 83 ośrodki w 6 krajach (Australia, Kanada, Irlandia, Nowa Zelandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 34 miesiące;</p> <p>Analiza statystyczna: ustalono, że należy włączyć 1100 chorych (liczba zgonów 470), aby zapewnić moc statystyczną wynoszącą co najmniej 80% do wykrycia o 25% mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ niż w grupie standardowej opieki (HR 0,75), z dwustronnym współczynnikiem błędów typu I na poziomie 0,05. W obliczeniach przyjęto wskaźnik 3-letniego przeżycia wynoszący 65% w grupie otrzymującej standardową opiekę. Zastosowano metodę Kaplana; Meiera do podsumowania punktów końcowych dla czasu do wystąpienia zdarzenia i obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia po 3 latach. Zastosowano regresję proporcjonalnego hazardu Coxa do oszacowania współczynników ryzyka, ich 95% przedziałów ufności oraz interakcji między przypisaniem do grupy a wstępnie określonymi charakterystykami wyjściowymi. Protokół w wersji 1. i 2. wzywał do tymczasowej analizy przeżycia całkowitego po wystąpieniu 67% z 470 zgonów przy użyciu funkcji Lan-DeMets alfa. Wersja protokołu nr. 3, która została stworzona po udostępnieniu zewnętrznych dowodów na poprawę całkowitego czasu przeżycia dzięki wczesnemu leczeniu ABI, dodała tymczasowe analizy całkowitego przeżycia po wystąpieniu 50% oraz 80% wcześniej określonych 470 zgonów. Komitet wykonawczy badania podjął te decyzje bez wiedzy o wynikach w każdej z leczonych grup;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • przerzutowy gruczolakorak prostaty: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histopatologicznie lub cytopatologicznie, na podstawie biopsji miejsca przerzutowego; • potwierdzony histopatologicznie, na podstawie biopsji TRUS, radykalnej prostatektomii lub TURP i przerzutów; • choroba przerzutowa typowa dla raka prostaty, tj. obejmująca węzły chłonne kości lub miednicy lub węzły chłonne okołoaortalne oraz wzrastające stężenie PSA w surowicy, wynoszące >20 ng/ml; • przerzuty obrazowane w TK, prześwietleniu kości za pomocą techniki-99; • zmiany docelowe lub inne niż docelowe określone zgodnie z kryteriami wg RECIST 1.1; • odpowiednia czynność szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb ≥ 100 g/l; 	

ENZAMET [Davis 2019, Stockler 2022]

- stężenie WCC $\geq 4,0 \times 10^9/l$;
- stężenie płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$;
- odpowiednia czynność wątroby:
 - stężenie AIAT $< 2 \times$ GGN;
 - stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN (lub, jeśli stężenie bilirubiny wynosi $1,5-2 \times$ GGN, stężenie bilirubiny sprzężonej musi być w normie);
 - jeśli obecne są przerzuty do wątroby, stężenie AIAT musi wynosić $< 5 \times$ GGN;
- odpowiednia czynność nerek: obliczony klirens kreatyniny > 30 ml/min (Cockcroft-Gault);
- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 (chorzy ze stanem sprawności wynoszącym 2 kwalifikują się tylko wtedy, gdy pogorszenie stanu sprawności jest spowodowane chorobą);
- rozpoczęcie leczenia jest możliwe do rozpoczęcia w ciągu 7 dni po randomizacji;
- supresję testosteronu rozpoczęto do 12 tygodni przed randomizacją, wcześniejsza adiuwentowa supresja testosteronu do 24 miesięcy była dozwolona, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy wcześniej.

Kryteria wykluczenia:

- rak prostaty o histopatologii mięsakeraka (sarkomatoidalnego lub wrzecionowatokomórkowego) lub raka z różnicowaniem neuroendokrynnym;
- napad drgawkowy lub jakiegokolwiek stan, który może predysponować do napadu (np. wcześniejszy udar korowy lub znaczny uraz mózgu) w wywiadzie;
- utrata przytomności lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 miesięcy od randomizacji w wywiadzie;
- choroba sercowo-naczyniowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica, zastoinowa niewydolność serca (klasa II lub wyższa wydolności czynnościowej wg NYHA), aktywne zaburzenia rytmu serca o stopniu nasilenia > 2 w wywiadzie; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przewlekłe stabilne migotanie przedsionków jest dozwolone, jeśli wdrożono stabilne leczenie przeciwzakrzepowe;
- oczekiwana długość życia wynosząca < 12 miesięcy;
- inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją w wywiadzie, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, lub odpowiednio leczonego nieinwazyjnego raka urotelialnego pęcherza moczowego (nowotwory Tis, Ta i T1 niskiego stopnia);
- współistniejąca choroba, w tym ciężkie zakażenie, uniemożliwiająca przestrzeganie procedur medycznych zgodnie z protokołem badania (zakażenie wirusem HIV nie stanowi kryterium wykluczenia, jeśli jest kontrolowane lekami przeciwretrowirusowymi, na które nie wpływa jednoczesne podawanie enzalutamidu);
- jakiegokolwiek uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, społeczne lub geograficzne, które mogą utrudniać przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu obserwacji, w tym uzależnienie od alkoholu lub nadużywanie narkotyków;
- brak zgody chorego lub niemożność stosowania metod antykoncepcji mechanicznej akceptowanych z medycznego punktu widzenia;
- ADT w wywiadzie stosowane w przypadku raka prostaty (w tym obustronna orchidektomia), z wyjątkiem:
 - ADT w czasie < 12 tygodni przed randomizacją oraz stabilne lub zmniejszające się stężenie PSA (12 tygodni liczone od momentu pierwszej dawki doustnego antyandrogenu, LHRH lub kastracji chirurgicznej; zależnie co nastąpi wcześniej);
 - leczenie adjuwantowe w którym zakończenie uzupełniającej terapii hormonalnej nastąpiło ponad 12 miesięcy przed randomizacją oraz całkowity czas leczenia hormonalnego nie przekroczył 24 miesięcy;
- udział w innym badaniu klinicznym dotyczących leczenia raka prostaty.

Dane demograficzne

Parametr		ENZ+ADT	NSAA+ADT
Liczba chorych		563	562
Wiek	Średnia (SD) [lata]	68,9 (8,1)	68,8 (8,3)
	Mediana (IQR) [lata]	69,2 (63,2; 74,5)	69,0 (63,6; 74,5)

ENZAMET [Davis 2019, Stockler 2022]			
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	405 (71,9)	405 (72,1)
	1	150 (26,6)	151 (26,9)
	2	8 (1,4)	6 (1,1)
Wynik w skali Gleasona ^{***} , n (%)	≤7	152 (27,0)	163 (29,0)
	8-10	335 (59,5)	321 (57,1)
	Nieznany	76 (13,5)	78 (13,9)
BMI	Średnia (SD)	28,5 (5,0)	28,1 (4,8)
	Mediana (IQR)	27,8 (25,2; 31,1)	27,7 (25,0; 30,7)
Kraj, n (%)	Australia	324 (57,5)	321 (57,1)
	Kanada	97 (17,2)	107 (19,0)
	Irlandia	39 (6,9)	43 (7,7)
	Nowa Zelandia	20 (3,6)	19 (3,4)
	Wielka Brytania	63 (11,2)	50 (8,9)
	Stany Zjednoczone	20 (3,6)	22 (3,9)
Zaplanowana wczesna terapia DOC, n (%)	TAK ^{^^}	254 (45,1)	249 (44,3)
	NIE	309 (54,9)	313 (55,7)
Objętość choroby, n (%)	Duża	291 (51,7)	297 (52,8)
	Mała	272 (48,3)	265 (47,2)
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		238 (42,3)	235 (41,8)
Terapia antyresorpcyjna kości, n (%)		55 (9,8)	58 (10,3)
Wskaźnik ACE-27, n (%)	0-1	422 (75,0)	419 (74,6)
	2-3	141 (25,0)	143 (25,4)
Liczba przerzutów do kości, n (%)	1-3	161 (28,6)	165 (29,4)
	≥4	288 (51,2)	294 (52,3)
	Brak	114 (20,2)	103 (18,3)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	Nie	501 (89,0)	495 (88,1)
	Tak	62 (11,0)	67 (11,9)
Miejsce przerzutów trzewnych, n (%)	Nadnercza	1 (0,2)	6 (1,1)
	Wątroba	13 (2,3)	11 (2,0)
	Płuco	55 (9,8)	48 (8,5)
	Opłucna	3 (0,5)	5 (0,9)
	Inne	0 (0,0)	4 (0,7)
Stopień T, n (%) [^]	T0	1 (0,2)	3 (0,5)
	T1	23 (4,1)	30 (5,3)
	T2	124 (22,0)	131 (23,3)
	T3	229 (40,7)	198 (35,2)
	T4	56 (9,9)	60 (10,7)
	TX	54 (9,6)	72 (12,8)

ENZAMET [Davis 2019, Stockler 2022]			
	Nieznany	76 (13,5)	68 (12,1)
Stopień N, n (%)^	N0	226 (40,1)	237 (42,2)
	N1	205 (36,4)	194 (34,5)
	NX	63 (11,2)	65 (11,6)
	Nieznany	69 (12,3)	66 (11,7)
Stopień M, n (%)^	M0	155 (27,5)	157 (27,9)
	M1	335 (59,5)	347 (61,7)
	MX	27 (4,8)	27 (4,8)
	Nieznany	46 (8,2)	31 (5,5)
Czas od diagnozy choroby pierwotnej [miesiące]	Średnia (SD)	26,9 (45,3)	23,9 (40,2)
	Mediana (IQR)	2,0 (2,0; 39,1)	3,1 (1,7; 32,7)
Czas od diagnozy przerzutów [miesiące]	Średnia (SD)	2,9 (6,9)	3,1 (7,2)
	Mediana (IQR)	1,9 (0,9; 2,8)	1,9 (1,0; 2,8)
Wcześniejsze adjuwantowe leczenie ADT, n (%)		58 (10,3)	40 (7,1)
Wcześniejsze leczenie anty-androgenami, n (%)^^^		285 (50,6)	316 (56,2)
Wcześniejsze leczenie agonistą lub antagonistą LHRH, n (%)^^^		411 (73,0)	418 (74,4)
Wcześniejsza obustronna orchidektomia, n (%)		5 (0,9)	8 (1,4)
Wcześniejsze leczenie DOC, n (%)^^^		95 (16,9)	83 (14,8)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ENZ w postaci miękkich kapsułek żelatynowych 40 mg p.o. w dawce 160 mg (4 kapsułki) raz dziennie, podawany do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Podawanie ENZ rozpoczęto w ciągu 7 dni od randomizacji.</p> <p>W przypadku gdy chory otrzymuje NSAA, wówczas podawanie NSAA zostaje przerwane w momencie randomizacji, a leczenie ENZ rozpoczyna się w ciągu 7 dni lub od dnia randomizacji.</p> <p>Siła działania ENZ zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C8, np. gemfibrozylu. Zaleca się odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia ENZ. Jeśli jednak odstawienie tych leków nie było możliwe, chorzy będą musieli rozpocząć stosowanie ENZ w dawce 80 mg dziennie. Chorym nie zwiększano dawki ENZ do 160 mg, dopóki nie zaprzestali jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP2C8.</p> <p>Interwencja kontrolna: standardowa niesteroidowa terapia anty-androgenowa (NSAA), czyli bicalutamid 50 mg dziennie, nilutamid 150 mg dziennie lub flutamid 250 mg trzy razy dziennie. O wyborze NSAA decyduje lekarz prowadzący. Podawanie leku powinno odbywać się zgodnie ze wskazaniem zamieszczonym w ChPL danego leku. Stosowanie cyproteronu było zabronione. Podawanie NSAA rozpoczęto w ciągu 7 dni od randomizacji, do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową (LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego. LHRH podawano zgodnie z ChPL. Obejmuje, ale nie ogranicza się do: gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny i degareliksu. Preferowane było stosowanie preparatu depot co 3 miesiące, ponieważ jego podawanie często korespondowało z ocenami protokołu. W przypadku gdy zamiast LHRH lekarz prowadzący zalecił kastrację chirurgiczną z obustronną orchidektomią, to należało ją wykonać mniej niż 12 tygodni przed randomizacją lub 7 dni po randomizacji. Leczenie ADT rozpoczęte przed randomizacją uważa się za najwcześniejszą datę podania antyandrogenów lub LHRH.</p> <p>Leczenie wspomagające obejmowało również leczenie standardowe w zapobieganiu osteoporozie podczas terapii ADT obejmujące:</p>			

ENZAMET [Davis 2019, Stockler 2022]

- węglan wapnia w dawce co najmniej 500 mg p.o. dziennie (np. Caltrate™, Tums™), wapń najlepiej wchłania się podczas posiłków;
- witamina D, poprzez doustne podanie dowolnej multiwitaminy zawierającej co najmniej 400 j.m. witaminy D.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- kliniczna progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- z publikacji *Davis 2019* nie ekstrahowano ang. *numer at risk* dla danych punktów czasowych przedstawionych na wykresie np. FigureS4.

*po włączeniu do badania 88 chorych (głównie z Australii i Nowej Zelandii), wczesne stosowanie DOC z supresją testosteronu było dozwolone w 2. wersji protokołu (zaktualizowanej w listopadzie 2014 r.) jako czynnik stratyfikujący, zgodnie z dowodami wskazującymi na poprawę przeżywalności. Decyzja o rozpoczęciu wczesnego leczenia DOC była pozostawiana poszczególnym chorym i ich lekarzom. W przypadku stosowania DOC schemat obejmował 75mg/m² powierzchni ciała (bez równoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli. Dopuszczone było do dwóch cykli DOC przed randomizacją

**niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonał przeglądu postępów oraz wyników badania

***wynik Gleasona waha się od 2 do 10 dla histologicznego obrazu raka, gdzie wyższe liczby wskazują na guz o wyższym stopniu złośliwości

^stopień w momencie pierwszej diagnozy

^^sześć cykli DOC otrzymało 159 (65,4%) z 243 chorych w grupie ENZ oraz 181 (76,1%) z 238 chorych w grupie NSAA

^^rozpoczęto w ciągu 12 tygodni od randomizacji

12.8.3. Badanie Vaishampayan 2021

[Vaishampayan 2021 (publikacja + protokół do badania)]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według rasy (Afroamerykanie lub inna) oraz występowania bólu kości (obecny lub nieobecny);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ogółem 57 (80,3%) chorych z 71 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ENZ+ADT 23 (63,9%) z 36 chorych utracono z badania: 13 (36,1%) chorych utracono w okresie obserwacji, u 9 (25,0%) chorych wystąpił zgon, 1 (2,8%) chory wycofał się z badania; w grupie BIK+ADT 34 (97,1%) z 35 chorych utracono z badania: u 18 (51,4%) chorych wystąpił zgon, 15 (42,9%) chorych utracono w okresie obserwacji, 1 (2,9%) chory wycofał się z badania. <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. oraz grant nr 1R21CA235541-01A1 przyznany przez Ośrodek Badania Nowotworów Narodowego Instytutu Zdrowia;</p> <p>Liczba ośrodków: 4 ośrodki w USA;</p> <p>Okres obserwacji: analiza OS: 39,0 (0,4; 60,7) miesięcy, analiza TPSA: 8,6 (0,2; 48,1) miesięcy; data odcięcia danych: marzec 2020 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Rozkład TTPP i OS oszacowano na podstawie estymatora Kaplana; Meiera. Medianę obserwacji dla TTPP i OS obliczono przy użyciu odwrotnego estymatora Kaplana; Meiera. Rozkłady Kaplana; Meiera porównano za pomocą dwustronnego testu <i>log-rank</i>. Współczynnik HR i dwustronny przedział ufności 95% CI dla wartości PSA i zgonu uzyskano za pomocą modelu Coxa. Analiza danych została przeprowadzona za pomocą oprogramowania statystycznego SAS w wersji 9.4.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z przerzutami; niedawne rozpoczęcie terapii analogami LHRH (rozpoczęcie stosowania badanego leku w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii analogiem LHRH lub antyandrogenami); podwyższone stężenie PSA ≥ 4 ng/ml w ciągu 28 dni przed rejestracją, u chorych, którzy nie rozpoczęli terapii hormonalnej; stężenie PSA musiało wynosić ≥ 4 ng/ml przed rozpoczęciem terapii ADT w przypadku późnej rejestracji; jeśli chorzy stosują leczenie antyandrogenami, należy go przerwać na co najmniej 7 dni przed randomizacją; neoadiuwantowa lub adiuwantowa terapia hormonalna w wywiadzie, pod warunkiem, że leczenie trwało ≤ 24 miesiące oraz zostało przerwane ≥ 6 miesięcy przed rejestracją do badania; stan sprawności 0-2 wg kryteriów Zubroda; planowane, równoczesne stosowanie chemioterapii, leków modyfikujących odpowiedź biologiczną, radioterapii lub terapii hormonalnej jest zabronione. Jednoczesna radioterapia jest dozwolona w celu złagodzenia silnego bólu / ucisku neuropatycznego. Dozwolone jest wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie octanu megestrolu w leczeniu uderzeń gorąca; brak aktywnej choroby, która wykluczałaby leczenie zgodne z protokołem lub przeżycie oraz po rekonwalescencji po wszelkich poważnych infekcjach i / lub zabiegach chirurgicznych;

[Vaishampayan 2021 (publikacja + protokół do badania)]

- brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego (lub płaskonabłonkowego) skóry, raka powierzchniowego skóry lub raka pęcherza *in situ*. W przypadku raka inwazyjnego, brak nawrotu choroby przez co najmniej 3 lata przed włączeniem do badania;
- zgoda na stosowanie przez chorego oraz jego partnerki w wieku rozrodczym 2 akceptowalnych metod antykoncepcji (z których jedna musi obejmować prezerwatywę jako mechaniczną metodę antykoncepcji), począwszy od badania przesiewowego i kontynuując przez cały okres badania i przez 3 miesiące po zakończeniu badania podawanie leków;
- zgoda na biopsję tkanki guza przed włączeniem do protokołu. Biopsja po terapii jest opcjonalna;
- spełnienie jednego z kryteriów:
- choroba o małej objętości (definiowana jako brak przerzutów do trzewi i <4 przerzuty do kości);
- przeciwwskazanie do chemioterapii opartej na DOC;
- odmowa stosowania DOC.

Kryteria wykluczenia:

- napad drgawkowy lub jakiegokolwiek stan, który może predysponować do napadu (np. udar korowy, znaczny uraz mózgu) lub utrata przytomności lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 miesięcy w wywiadzie;
- znane lub podejrzewane przerzuty do mózgu lub aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych;
- współistniejąca choroba lub infekcja o ciężkim stopniu nasilenia, która w ocenie badacza uniemożliwia włączenie chorego do badania;
- stężenie bezwzględnej liczby neutrofilii <1000/ μ l lub stężenie liczby płytek krwi <50000/ μ l lub stężenie hemoglobiny <8 g/dl podczas badania przesiewowego;
- stężenie bilirubiny całkowitej, AlAT lub AspAT >2,5×GGN;
- stężenie kreatyniny >177 μ mol/l (2 mg/dl);
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym:
- zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy;
- niekontrolowana dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy;
- zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA w wywiadzie, chyba że badanie przesiewowe echokardiogramu lub wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), wykonane w ciągu 3 miesięcy wykazało wartość frakcji wyrzutowej lewej komory \geq 45%;
- klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca (np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór, *torsades de pointes*) w wywiadzie;
- przedsionkowo-komorowy blok serca (typu Mobitz II) drugiego lub trzeciego stopnia bez stałego rozrusznika serca;
- niedociśnienie, stwierdzone na podstawie skurczowego ciśnienia krwi wynoszącego <86 mm Hg;
- bradykardia, stwierdzona na podstawie tętna wynoszącego \leq 50 uderzeń na minutę w EKG;
- niekontrolowane nadciśnienie stwierdzone na podstawie minimum dwóch kolejnych pomiarów ciśnienia krwi wykazujące skurczowe ciśnienie krwi >170 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mm Hg;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie (np. gastrektomia, aktywna choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy);
- równoczesne leczenie inhibitorami 5- α reduktazy (finasteryd, dutasteryd), estrogenami i / lub cyproteronem;
- leczenie systemową terapią biologiczną raka gruczołu krokowego (inne niż zatwierdzone leki ukierunkowane na kości i terapię analogiem GnRH) lub innymi lekami o działaniu przeciwnowotworowym w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania;
- progresja raka prostaty po zastosowaniu ketokonazolu w wywiadzie;
- stosowanie środka blokującego syntezę androgenów lub udział w badaniu klinicznym z ich użyciem (np. octan abirateronu, TAK-700, TAK-683, TAK-448) lub środków blokujących receptor androgenowy (np. ARN-509) w wywiadzie;
- terapia ENZ w wywiadzie;
- stosowanie leków badanych w ciągu 2 tygodni od rejestracji;

[Vaishampayan 2021 (publikacja + protokół do badania)]

- stosowanie produktów ziołowych, o działaniu przeciwnowotworowym w raku prostaty i / lub wiadomo, że zmniejszają stężenie PSA lub stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ilości większej niż równoważnik steroidów zastępczych lub >równoważnik 10 mg prednizonu dziennie w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania;
- każdy stan lub powód, który w opinii Badacza koliduje z możliwością udziału chorego w badaniu, naraża chorego na nadmierne ryzyko lub komplikuje interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa;
- chemioterapia w przypadku choroby przerzutowej w wywiadzie;
- >30 dni monoterapii antyandrogenowej bez ADT;
- oczekiwana długość życia ≤6 miesięcy.

Dane demograficzne

Parametr		ENZ + ADT	BIK + ADT
Liczba chorych		36	35
Wiek, mediana (zakres) [lata]		66,0 (54; 86)	63,0 (51; 84)
Rasa, n (%)	Czarna	15 (41,7)	14 (40,0)
Ból kości	tak	14 (38,9)	12 (34,3)
	nie	22 (61,1)	23 (65,7)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	16 (44,4)	16 (45,7)
	1	20 (55,6)	19 (54,3)
Lokalizacja potwierdzonych przerzutów, n (%)	Tylko do kości	31 (86,1)	28 (80,0)
	Do płuc lub wątroby	1 (2,8)	2 (5,7)
Rozległe zmiany chorobowe (≥ 4 zmian)		20 (55,6)	17 (48,6)
Ograniczona ilość zmian chorobowych (< 4 zmian)		16 (44,4)	18 (51,4)
Mierzalna choroba		17 (47,2)	17 (48,6)
Późna indukcja		26 (72,2)	22 (62,9)

INTERWENCJA

Interwencja badana: ENZ 160 mg/dobę (4 kapsułki po 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT.

W trakcie trwania badania możliwa była redukcja maksymalnie 2 dawek ENZ do odpowiednio 120 mg i 80 mg p.o. na dobę. W przypadku działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia oraz 2 stopnia utrzymujących się przez minimum 7 dni, wstrzymywano leczenie do czasu ich ustąpienia i powrotu do 1 stopnia lub stanu wyjściowego. Przy wznowieniu terapii dopuszczalne było zmniejszenie dawki, a jeśli działanie niepożądane utrzymywało się po dwukrotnym zmniejszeniu dawki i odpowiedniej terapii wspomagającej, leczenie ENZ zostawało przerwane.

Interwencja kontrolna: Bicalutamid 50 mg p.o. w skojarzeniu z ADT.

Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy stosowali analogi LHRH (octan leuprolidu, octan gosereliny lub inny preparat zatwierdzony przez FDA) lub zostali poddani orchiektomi. Jeśli chorzy przyjmowali antyandrogen, należało odstawić go na co najmniej 7 dni przed rejestracją.

Planowane, równoczesne stosowanie chemioterapii, leków modyfikujących odpowiedź biologiczną, radioterapii lub terapii hormonalnej było zabronione.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite;
- progresja PSA;
- odpowiedź PSA;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

[Vaishampayan 2021 (publikacja + protokół do badania)]

- punkty końcowe w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na rasę bez podziału na grupę terapeutyczną.

12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do NMA dla komparatorów

12.9.1. Badanie *CHAARTED*

CHAARTED [Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018, CHAARTED_protokół]
METODYKA
<p>Badanie RCT, międzynarodowe, otwarte, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych przydzielono w stosunku 1:1 do dwóch grup stosujących ADT lub DOC+ADT. Chorych stratyfikowano według wieku (<70 vs ≥70 lat), statusu ECOG (0-1 vs 2 pkt), czasu trwania wcześniejszej terapii adiuwantowej w skojarzeniu z ADT (>12 vs ≤12 miesięcy), planowanego stosowania połączonej blokady androgenowej przez 30 dni (tak vs nie) oraz stosowania środków zapobiegających powikłaniom kostnym (np. kwas zolendronowy lub denosumab). Kluczowym czynnikiem stratyfikacji była objętość choroby definiowana jako obecność przerzutów trzewnych i/lub co najmniej czterech zmian kostnych z co najmniej jedną zmianą poza kręgosłupem i/lub miednicą;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ogółem 36 (4,6%) chorych z 790 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie DOC + ADT 7 (1,8%) z 397 chorych z powodu braku otrzymania jakiegokolwiek dawki, w tym 5 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub odmowy przyjęcia pierwszej dawki, 1 (0,3%) z powodu decyzji lekarza oraz 1 (0,3%) z powodu braku informacji na temat leczenia, oraz 14 (3,5%) z 397 chorych w okresie obserwacji, w tym 3 (0,8%) z powodu utracenia dokumentacji w okresie obserwacji oraz 11 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub odmowy przyjęcia leczenia; • w grupie ADT 15 (3,8%) z 393 chorych w okresie obserwacji, w tym 14 (3,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub odmowy przyjęcia leczenia oraz 1 (0,3%) z powodu utraty chorego w okresie obserwacji; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, analizie poddano wszystkich losowo przydzielonych chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Sanofi;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: mediana obserwacji 53,7 miesiąca, data odcięcia 23.04.2016 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: p-wartość dwustronna, przedział ufności na poziomie 95%. Do scharakteryzowania chorych na początku badania wykorzystano statystyki opisowe. Zastosowano metodę Kaplana-Meiera do podsumowania rozkładu czasu zdarzeń. Zastosowano regresję proporcjonalnego hazardu Coxa zróżnicowaną na podstawie czynników stratyfikacyjnych zastosowanych podczas randomizacji do oszacowania współczynników ryzyka czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>) dla analizowanych punktów końcowych. Stratyfikowany test <i>log-rank</i> został użyty do porównania rozkładów czasu zdarzeń między dwiema grupami. Wskaźniki odpowiedzi zostały porównane z zastosowaniem dokładnego testu Fishera;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony rak prostaty; • rak prostaty z podwyższonym poziomem PSA; • choroba przerzutowa potwierdzona radiologicznie; • stan sprawności ECOG 0; 2; • dozwolona terapia adiuwantowa ADT w wywiadzie (jeśli czas trwania terapii wynosił ≤ 24 miesiące, a progresja choroby wystąpiła po ≥ 12 miesiącach od zakończenia terapii);

CHAARTED [Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018, CHAARTED_protokół]

- w przypadku choroby przerzutowej leczonej przy pomocy ADT; brak progresji choroby oraz rozpoczęcie leczenia w ciągu 120 dni przed randomizacją;
- czynność narządów pozwalająca na leczenie DOC.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie przerywanej terapii hormonalnej.

Dane demograficzne

Parametr		DOC + ADT	ADT
Liczba chorych		397	393
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64 (36; 88)	63 (39; 91)
Rasa, n (%)	Biała	344 (86,6)	330 (84,0)
	Czarna	39 (9,8)	37 (9,4)
	Inna	4 (1,0)	6 (1,5)
	Nie określono	10 (2,5)	20 (5,1)
Stan sprawności wg ECOG*, n (%)	0	277 (69,8)	272 (69,2)
	1	114 (28,7)	115 (29,3)
	2	6 (1,5)	6 (1,5)
Objętość choroby, n (%)	Mała	134 (33,8)	143 (36,4)
	Duża	263 (66,2)	250 (63,6)
Przerzuty trzewne, n (%)		57 (14,4)	66 (16,8)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	4-6	21 (5,3)	21 (5,3)
	7	96 (24,2)	83 (21,1)
	8-10	241 (60,7)	243 (61,8)
	Nie określono	39 (9,8)	46 (11,7)
Stężenie PSA w momencie rozpoczęcia stosowania ADT, mediana (zakres)[ng/ml]		50,9 (0,2; 8540,1)	52,1 (0,1; 8056,0)
Leczenie na raka prostaty w wywiadzie, n (%)	Brak miejscowej terapii	289 (72,8)	286 (72,8)
	Terapia podstawowa	27 (6,8)	33 (8,4)
	Prostatektomia	81 (20,4)	73 (18,6)
	Utracone dane	0 (0,0)	1 (0,3)
Terapia adjuwantowa ADT, n (%)		18 (4,5)	16 (4,1)
Czas od randomizacji do rozpoczęcia terapii ADT **, mediana (zakres) [miesiąc]		1,2 (0,03; 3,9)	1,3 (0,03; 3,9)
Brak stosowania terapii ADT przed randomizacją, n (%)		51 (12,8)	52 (13,2)

INTERWENCJA

Interwencja badana: ADT+ DOC w dawce 75mg/m² co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli bez codziennego stosowania prednizonu.

Interwencja kontrolna: ADT

Chorzy mogą stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuprorelina, degarelik lub orchidektomii.

CHAARTED [Sweeney 2015, Kyriakopoulos 2018, CHAARTED_protokół]

Modyfikacja dawki oraz przerwanie leczenia ADT były niedozwolone. Chorzy mieli możliwość dwukrotnego zmniejszenia dawki DOC: pierwszej do 65 mg/m², drugiej; jeśli było to wskazane, do 55 mg/m². Chorzy na stałe zaprzestali stosowania DOC, jeśli wystąpiło opóźnienie podania wynoszące co najmniej 3 tygodnie w stosunku do zaplanowanego dnia leczenia.

Leczenie wspomagające: Chorzy stosowali premedykację w postaci 8 mg deksametazonu doustnie 12, 3 i 1 godzinę przed wlewem z DOC. O zastosowaniu niesteroidowych antyandrogenów oraz stosowania czynnika wzrostu decydował lekarz prowadzący. Codzienne stosowanie prednizonu nie było wymagane. Chorzy musieli przyjmować co najmniej 500 mg doustnego węgla wapnia i co najmniej 400 j. witaminy D dziennie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas do wystąpienia oporności na kastrację.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż ang. *time-to-event* tj. częstość występowania zdarzeń.

*jeden chory został przypisany do ADT w monoterapii i nie miał przedłożonego formularza badania, więc objętość przerzutów była nieznaną, natomiast stratyfikacja wg ośrodka przypisała chorego w warstwie dot. dużej objętości choroby w momencie randomizacji

**dotyczy chorych, którzy rozpoczęli ADT przed randomizacją

12.9.2. Badanie GETUG AFU-15

GETUG AFU-15 [Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja została przeprowadzona przez kliniczną organizację badawczą, była scentralizowana na poziomie krajowym. Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej DOC+ADT vs ADT w monoterapii. Została zastosowana dynamiczna minimalizacja, aby zminimalizować nierównowagę trzech kryteriów: wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem ADT, chemioterapii w przypadku choroby miejscowej lub izolowanego rosnącego stężenia PSA, grup ryzyka Glass'a;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: zgodnie z publikacją <i>Gravis 2013</i> ogółem 7 (1,8%) chorych z 385 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie DOC+ADT 4 (2,1%) z 192 chorych z powodu wycofania zgody na otrzymanie DOC, z czego 2 (1,0%) chorych nie otrzymało także ADT z powodu wycofania zgody; • w grupie ADT 3 (1,6%) z 193 chorych z powodu wycofania zgody na otrzymanie ADT; <p>W pracach <i>Gravis 2016</i> i <i>Gravis 2018</i> nie opisano utraty chorych z badania.</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, analizę skuteczności przedstawiono dla zrandomizowanej populacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA;</p> <p>Sponsor: Francuskie Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Instytut Nowotworów (PHRC), Sanofi-Aventis, AstraZeneca oraz Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 29 ośrodków we Francji oraz 1 ośrodek w Belgii;</p> <p>Okres obserwacji: badanie było zaplanowane na 36 miesięcy, najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 83,9 (82,9; 84,7) miesiąca (publikacja <i>Gravis 2016</i>);</p> <p>Analiza statystyczna: rozkład zmiennych czasu do zdarzenia oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera z przedziałem ufności równym 95%. Test <i>log-rank</i> był podstawową analizą porównawczą analizowanych grup. Oszacowano skorygowane i nieskorygowane efekty leczenia za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Założenie proporcjonalnego hazardu przetestowano metodą Grambsch'a i Therneau'a;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18; • potwierdzony histologicznie gruczolak prostaty; • radiologicznie potwierdzona choroba przerzutowa; • wynik w skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; • odpowiednia czynność wątroby, układu hematologicznego i nerek; • akceptowana terapia deprivacją androgenów u chorych z przerzutami rozpoczęta nie wcześniej niż 2 miesiące przed randomizacją; • dozwolone wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe lub w kontekście wzrostu stężenia izolowanego PSA, wcześniejsza chemioterapia i/lub ADT, pod warunkiem, że leczenie zostało przerwane co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją przy braku przerzutów i braku wzrostu PSA w okresie leczenia; • leczenie radiologiczne przerzutów powinno być zakończone co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia z powodu przerzutów w wywiadzie; • ciężka choroba serca; • chirurgiczna kastracja przed wystąpieniem choroby przerzutowej w wywiadzie; • udokumentowane przerzuty do mózgu; • neuropatia obwodowa (co najmniej 2. stopnia);

GETUG AFU-15 [Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018]			
<ul style="list-style-type: none"> • inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry); • inny ciężki stan chorego, który może zagrozić jego uczestnictwu w badaniu. 			
Dane demograficzne			
Parametr		DOC+ADT	ADT
Liczba chorych		192	193
Wiek, mediana (IQR) [lata]		63 (57; 68)	64 (58; 70)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	181 (94,3)	176 (91,2)
	1-2	2 (1,0)	7 (3,6)
Wstępny wynik w skali Gleasona*, n (%)	2-6	18 (9,4)	14 (7,3)
	7	66 (34,4)	64 (33,2)
	8-10	103 (53,6)	113 (58,5)
	Nie określono	5 (2,6)	2 (1,0)
Objętość choroby, n (%)	Duża	92 (47,9)	91 (47,2)
	Mała	100 (52,1)	102 (52,8)
Przerzuty po leczeniu choroby miejscowej, n (%)		62 (32,3)	46 (23,8)
Przerzuty w momencie diagnozy, n (%)		128 (66,7)	144 (74,6)
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, mediana (IQR) [miesiąc]		2,50 (1,55; 10,91)	2,07 (1,36; 4,97)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, n (%)	W normie	106 (55,2)	113 (58,5)
	Podwyższone	79 (41,1)	71 (36,8)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	155 (80,7)	156 (80,8)
	Węzły chłonne	100 (52,1)	108 (56,0)
	Trzewia	28 (14,6)	23 (11,9)
	Płuca	22 (11,5)	22 (11,4)
	Wątroba	9 (4,7)	3 (1,6)
Przerzuty do kości ≥ 4 , z ≥ 1 przerzutami poza miednicą lub kręgosłupem, n (%)		82 (42,7)	95 (49,2)
Skala Karnofsky'ego, mediana (IQR) [%]		100 (90; 100)	100 (80;100)
Stężenie PSA w surowicy, mediana (IQR) [ng/ml]		26,7 (5,0; 106,2)	25,8 (5,0; 126,9)
Grupa ryzyka wg Glass, n (%)	ang. <i>good</i>	95 (49,5)	96 (49,7)
	ang. <i>intermediate</i>	54 (28,1)	57 (29,5)
	ang. <i>poor</i>	43 (22,4)	40 (20,7)
Ocena objawów w skali EORTC QLQ-PR25, średnia (SD)		67,4 (20,2)	65,4 (21,9)
Rozpoczęcie terapii ADT, n (%)	15-60 dni przed włączeniem	101 (52,6)	91 (47,2)
	W ciągu 15 dni przed włączeniem	91 (47,4)	102 (52,8)

GETUG AFU-15 [Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018]

INTERWENCJA

Interwencja badana: DOC w dawce 75 mg/m² w 250 cm³ 5% roztworu glukozy w ciągu godzinnej iniekcji w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu + ADT (które obejmowało orchiektomię lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, bądź każdą z tych opcji w połączeniu z niesteroidowymi antyandrogenami). Leczenie DOC było kontynuowane przez maksymalnie dziewięć cykli na podstawie mediany ekspozycji zgłoszonej w badaniu TAX 327 lub przerywane przedwcześnie w przypadku progresji choroby, wystąpienia efektów toksyczności lub na życzenie chorego.

Interwencja kontrolna: ADT (które obejmowało orchiektomię lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, bądź każdą z tych opcji w połączeniu z niesteroidowymi antyandrogenami).

Leczenie wspomagające: premedykacja w postaci kortykosteroidów w dawce 8 mg deksametazonu lub jego odpowiednika) doustnie wieczorem przed wlewem DOC, w dniu infuzji DOC oraz w dniu następnym.

Jeśli wystąpiły predefiniowane działania toksyczne docetakselu, dawka DOC mogła być zredukowana o maksymalnie 25%, bądź podania DOC odroczone do momentu ustąpienia efektu toksycznego. Biofosfoniany były dozwolone w pierwszej linii leczenia.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby
- czas przeżycia całkowitego;
- czas do progresji PSA.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż ang. *time-to-event* tj. częstość występowania zdarzeń.

*brak danych dla pięciu chorych w grupie otrzymującej DOC+ADT i dwóch chorych przyjmujących ADT w monoterapii

12.9.3. Badanie **HORRAD**

HORRAD [Boevé 2019]		
METODYKA		
<p>Badanie RCT, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja została przeprowadzona centralnie przez niezależne biuro ds. badań (CuraTrial). Chorzy zostali przypisani do grup w stosunku 1:1 przy użyciu metody ograniczonej randomizacji blokowej (rozmiar bloków 6 = 2 leczenia x 3 chorych/leczenie). Nie przeprowadzono stratyfikacji;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ogółem 16 (3,7%) chorych z 432 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie RT+ADT 12 (5,6%) z 216 chorych, w tym 3 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,9%) z powodów: odmowy podania radioterapii, wystąpieniu zgonu przed podaniem terapii, przerwania leczenia, wykluczenia z innego powodu oraz 1 (0,5%) z powodu wystąpienia RT w wywiadzie; w grupie ADT 4 (1,9%) z 216 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, analizie poddano wszystkich zrandomizowanych chorych, w tym chorych którzy naruszyli protokół badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AstraZeneca and Ipsen;</p> <p>Liczba ośrodków: 28 ośrodków w Holandii;</p> <p>Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy (przedział międzykwartylowy 36; 68);</p> <p>Analiza statystyczna: Wszystkie testy były dwustronne, a przyjęty poziom istotności wynosił 0,05. Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$ oraz moc testu 0,80. Krzywa Kaplana-Meiera służyła do obliczenia czasu do wystąpienia zgonu oraz czasu do progresji PSA, dodatkowo do porównania krzywych między grupami zastosowano test <i>log-rank</i>. W przypadku wystąpienia zgonu i progresji PSA zastosowano analizy regresji proporcjonalnego hazardu Coxa w celu oceny efektu leczenia zarówno surowego, jak i skorygowanego, dla kilku zmiennych towarzyszących: wiek w chwili rozpoznania, stan sprawności, początkowa ocena bólu, początkowe stężenie PSA, liczba przerzutów do kości (<5 zmian, 5-15 zmian, >15 zmian), wynik wg Gleason (7, 8, 9) oraz wynik w skali TNM (cT1-cT3). Model regresji Coxa użyto w celu określenia różnicy pomiędzy podgrupami, interakcję leczenia oraz współzmienną definiującą podgrupę.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczony, histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z dowolną liczbą przerzutów do kości; przerzuty do kości potwierdzone w scytygrafii kości; guzy dowolnego stopnia (w skali Gleasona 6-10 pkt. i w skali TNM (cT1-cT4; cN0-cN1; M1)); randomizacja w ciągu 8 tygodni od diagnozy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >80 lat; stężenie PSA <20 ng/ml; leczenie raka prostaty w wywiadzie; niewystarczająca zdolność poznawcza do zrozumienia kwestionariusza; inne nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego). 		
Dane demograficzne		
Parametr	RT+ADT	ADT
Liczba chorych	216	216
Wiek, mediana (zakres) [lata]	67 (62; 71)	67 (61; 71)
	Mediana (zakres)	149 (4; 6991)
	125 (8; 14000)	

HORRAD [Boevé 2019]			
Stężenie PSA przed rozpoczęciem terapii ADT [ng/ml]	Brak danych, n (%)	3 (1,4)	5 (2,3)
Stężenie ALP	≤GGN	133 (61,6*)	141 (65,3)
	>GGN	51 (23,6)	54 (25,0)
	Brak danych	32 (14,8)	21 (9,7)
Stężenie LDH	≤GGN	92 (42,6)	95 (44,0)
	>GGN	65 (30,1)	69 (31,9)
	Brak danych	59 (27,3)	52 (24,1)
Wynik w skali Gleason, n (%)	6	7 (3,2)	7 (3,2)
	7	66 (30,6)	64 (29,6)
	8	48 (22,2)	65 (30,1)
	9	85 (39,4)	72 (33,3)
	10	9 (4,2)	7 (3,2)
	Brak danych	1 (0,5)	1 (0,5)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji, n (%)	1	7 (3,2)	5 (2,3**)
	2	33 (15,3)	20 (9,3)
	3	125 (57,9)	128 (59,3)
	4	51 (23,6)	59 (27,3)
	Brak danych	0 (0,0)	4 (1,9)
Przerzuty do kości, n (%)	<5 zmian	89 (41,2)	71 (32,9)
	5-15 zmian	53 (24,5)	65 (30,1)
	>15 zmian	74 (34,3)	80 (37,0)
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	187 (86,6)	176 (81,5)
	1	22 (10,2)	31 (14,4)
	2	4 (1,9)	6 (2,8)
	3	3 (1,4)	3 (1,4)
Wynik w skali opisujący ból spowodowany chorobą***, n (%)	0	140 (64,8)	139 (64,4)
	1	39 (18,1)	34 (15,7)
	2	18 (8,3)	18 (8,3)
	3	3 (1,4)	3 (1,4)
	4	16 (7,4)	22 (10,2)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: EBRT+ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako redukcja efektu <i>flare</i> oraz jednocześnie leczenie agonistą LHRH).</p> <p>Wszyscy chorzy rozpoczynali leczenie od agonisty LHRH do 1-2 tygodni po randomizacji, a następnie kontynuowali je do wystąpienia zgonu. W przypadku progresji choroby dalsze leczenie pozostawało w gestii lekarza.</p> <p>W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia randomizacji chorzy z grupy RT+ADT rozpoczęli terapię EBRT. Początkowo przypisana dawka wynosiła 70 Gy w 35 frakcjach po 2Gy przez całkowity czas leczenia wynoszący 7 tygodni. W okresie trwania badania dodano opcjonalny schemat uznawany za biologicznie</p>			

HORRAD [Boevé 2019]

równoważny i obejmujący schemat dawkowania obejmujący 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni.

Interwencja kontrolna: ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako zmniejszenie zaostrzenia oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH).

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia całkowitego.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż ang. *time-to-event* tj. częstość występowania zdarzeń.

*w publikacji podano odsetek 61%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano odsetek 3%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

***wyniki w skali opisującej ból oznaczają: 0-brak bólu, 1-okazjonalny ból nie wymagający leków nienarkotycznych, 2-regularnie występujący ból wymagający stosowania leków nienarkotycznych, 3-ból wymagający okazjonalnego stosowania leków narkotycznych, 4-ból wymagający regularnego stosowania leków narkotycznych

12.9.4. Badanie STAMPEDE-1

STAMPEDE-1 [James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE protokół]

METODYKA

Badanie RCT, wieloramienne, wieloetapowe, otwarte

Opis metody randomizacji: chorzy zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy ADT lub DOC+ADT przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, opracowanego i utrzymywanego przez jednostkę badawczą. Randomizacja przebiegała centralnie zgodnie z algorytmem minimalizacji z 20% elementem losowym, ze stratyfikacją wg ośrodka szpitalnego, wieku w momencie randomizacji (<70 lat vs ≥70 lat), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1-2), zajęcia węzłów chłonnych (negatywne vs pozytywne vs nie określono), planowania ADT lub stosowania aspiryny lub innych NLPZ (tak vs nie);

Zaślepienie: brak;

Opis utraty chorych z badania: w grupie badanej (N=362) odnotowano 225 (62,2%) zgonów, dla 90 (24,9%) chorych nie były dostępne skany. Wśród chorych z grupy kontrolnej (N=724) odnotowano 494 (68,2%) zgony, a brak skanów dotyczył 166 (22,9%) chorych;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, wszyscy chorzy zrandomizowani zostali włączeni do analizy;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Cancer Research UK (CRUK_A12459), Medical Research Council (MRC_MC_UU_12023/25), Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer and Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: ponad 100 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii;

Okres obserwacji: data odcięcia danych: 13 lipca 2018 r., mediana czasu obserwacji wyniosła 78,2 miesiąca (IQR 62,9; 96,3);

Analiza statystyczna: Medianę czasu trwania obserwacji oszacowano metodą Kaplana-Meiera z odwrotną cenzurą wszelkich zgłoszonych zgonów. Współczynnik ryzyka oszacowano na podstawie modeli regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa, skorygowano o czynniki minimalizujące stosowane w algorytmie randomizacji (stadium węzłowe, wiek w momencie randomizacji, wynik WHO, stosowanie aspiryny/NLPZ, planowane zastosowanie radioterapii SOC) i stratyfikowano według okresu czasu. Do zbadania różnic pomiędzy grupami wykorzystano nieparametryczne stratyfikowane testy *log-rank*, przy czym stratyfikacja była taka sama jak w modelach regresji Coxa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- zaawansowany rak prostaty wysokiego ryzyka lub z przerzutami;
- nowo zdiagnozowany przerzutowy rak gruczołu krokowego;
- przerzuty do węzłów chłonnych lub rak miejscowo zaawansowany wysokiego ryzyka (z co najmniej dwoma przerzutami T3/4, w skali Gleasona 8-10 oraz stężeniem PSA ≥40 ng/ml);
- leczenie radykalną chirurgią, radioterapią lub oboma na raz;
- nawroty choroby z cechami wysokiego ryzyka;
- kwalifikacja do chemioterapii bez klinicznie istotnego wywiadu sercowo-naczyniowego.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty (za wyjątkiem terapii stosowanych w ramach standardowego leczenia (SOC, ang. *standard-of-care*));
- wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, lub zakończonej w czasie krótszym niż 12 miesięcy przed randomizacją;
- przerzutowy nowotwór mózgu lub choroby opon mózgowo-rdzeniowych;
- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby (stężenie bilirubiny ≥ 1,5 GGN lub AST ≥ 2,5 GGN);
- jakakolwiek występująca wcześniej bądź w momencie randomizacji choroba, która w opinii lekarza mogła uniemożliwić udział w badaniu;
- występowanie ciężkich schorzeń sercowo-naczyniowych;

STAMPEDE-1 [James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE protokół]			
Dane demograficzne			
Parametr	DOC + ADT	ADT	
Liczba chorych	362	724	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	65 (60; 70)	65 (60; 71)	
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	270 (74,6)	521 (72,0)
	1-2	92 (25,4)	203 (28,0)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji, n (%)	T0	1 (0,3)	3 (0,4)
	T1	0 (0,0)	12 (1,7)
	T2	51 (14,1)	75 (10,4)
	T3	197 (54,4)	404 (55,8)
	T4	82 (22,7)	163 (22,5)
	TX	31 (8,6)	67 (9,3)
	N0	118 (32,6)	242 (33,4)
	N+	211 (58,3)	416 (57,5)
Objętość choroby, n (%)	NX	33 (9,1)	66 (9,1)
	Mała	124 (34,3)	238 (32,9)
	Duża	148 (40,9)	320 (44,2)
Miejsce przerzutów*, n (%)	Nie oceniono	90 (24,9)	166 (22,9)
	Kości	307 (84,8)	634 (87,6)
	Wątroba	6 (1,7)	15 (2,1)
	Płuca	13 (3,6)	33 (4,6)
	Węzły chłonne**	102 (28,2)	221 (30,5)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	Inne	25 (6,9)	46 (6,4)
	≤ 7	65 (18,0)	158 (21,8)
	8; 10	253 (69,9)	480 (66,3)
Stężenie PSA, mediana (IQR)	Nie oceniono	44 (12,2)	86 (11,9)
		97 (40,5; 340)	102,5 (32,8; 354)
	Czas od diagnozy do randomizacji, mediana (IQR) [dni]	73 (55; 95)	69 (49; 92)
Planowana terapia SOC RT***, n (%)	Nie planowana	333 (92,0)	677 (93,5)
	Planowana	29 (8,0)	47 (6,5)
Leczenie w wywiadzie, n (%)	NIE	347 (95,9)	689 (95,2)
	TAK	15 (4,1)	35 (4,8)
Ból spowodowany rakiem prostaty, n (%)	Nieobecny	270 (74,6)	553 (76,4)
	Obecny	88 (24,3)	154 (21,3)
	Nie określono	4 (1,1)	17 (2,3)
Rok randomizacji, n (%)	2005	1 (0,3)	1 (0,1)
	2006	14 (3,9)	28 (3,9)

STAMPEDE-1 [James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE protokół]					
	2007	19 (5,2)	38 (5,2)		
	2008	34 (9,4)	70 (9,7)		
	2009	45 (12,4)	93 (12,8)		
	2010	58 (16,0)	111 (15,3)		
	2011	87 (24,0)	169 (23,3)		
	2012	85 (23,5)	172 (23,8)		
	2013	19 (5,2)	42 (5,8)		
Dane demograficzne w podgrupach					
Parametr	Mała objętość choroby		Duża objętość choroby		
	DOC+ADT	ADT	DOC+ADT	ADT	
Liczba chorych	124	238	148	320	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	66 (63; 71)	65 (61; 70)	65 (60; 70)	66 (59; 71)	
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	97 (78,2)	191 (80,3)	107 (72,3)	214 (66,9)
	1-2	27 (21,8)	47 (19,7)	41 (27,7)	106 (33,1)
Stadium wg klasyfikacji TNM, n (%)	T0	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)
	T1	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	5 (1,6)
	T2	16 (12,9)	22 (9,2)	20 (13,5)	34 (10,6)
	T3	81 (65,3)	147 (61,8)	74 (50,0)	168 (52,5)
	T4	21 (16,9)	49 (20,6)	37 (25,0)	80 (25,0)
	TX	6 (4,8)	15 (6,3)	16 (10,8)	33 (10,3)
	N0	41 (33,1)	70 (29,4)	47 (31,8)	115 (35,9)
	N+	80 (64,5)	155 (65,1)	81 (54,7)	167 (52,2)
	NX	3 (2,4)	13 (5,5)	20 (13,5)	38 (11,9)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	81 (65,3)	169 (71,0)	145 (98,0)	316 (98,8)
	Wątroba	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	12 (3,8)
	Płuca	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,1)	22 (6,9)
	Węzły chłonne	45 (36,3)	91 (38,2)	33 (22,3)	84 (26,3)
	Inne	14 (11,3)	23 (9,7)	6 (4,1)	15 (4,7)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤ 7	32 (25,8)	68 (28,6)	19 (12,8)	50 (15,6)
	8; 10	89 (71,8)	158 (66,4)	99 (66,9)	223 (69,7)
	Nie oceniono	3 (2,4)	12 (5,0)	30 (20,3)	47 (14,7)
Stężenie PSA, mediana (IQR)	48 (20; 99)	51 (20; 123)	209 (69; 610)	207 (56; 635)	
Czas od diagnozy do randomizacji, mediana (IQR) [dni]	82 (61; 107)	78 (61; 103)	70 (50; 89)	64 (47; 84)	
Planowana terapia SOC RT, n (%)	Nie planowana	110 (88,7)	215 (90,3)	142 (95,9)	308 (96,3)
	Planowana	14 (11,3)	23 (9,7)	6 (4,1)	12 (3,8)
Leczenie w wywiadzie, n (%)	NIE	116 (93,5)	216 (90,8)	145 (98,0)	312 (97,5)
	TAK	8 (6,5)	22 (9,2)	3 (2,0)	8 (2,5)

STAMPEDE-1 [James 2016, Clarke 2019, STAMPEDE protokół]					
Ból spowodowany rakiem prostaty, n (%)	Nieobecny	101 (81,5)	203 (85,3)	99 (66,9)	224 (70,0)
	Obecny	22 (17,7)	28 (11,8)	47 (31,8)	92 (28,8)
	Nie określono	1 (0,8)	7 (2,9)	2 (1,4)	4 (1,3)
Rok randomizacji, n (%)	2008	4 (3,2)	8 (3,4)	4 (2,7)	11 (3,4)
	2009	21 (16,9)	38 (16,0)	18 (12,2)	44 (13,8)
	2010	19 (15,3)	46 (19,3)	33 (22,3)	59 (18,4)
	2011	39 (31,5)	61 (25,6)	39 (26,4)	96 (30,0)
	2012	33 (26,6)	68 (28,6)	45 (30,4)	89 (27,8)
	2013	8 (6,5)	17 (7,1)	9 (6,1)	21 (6,6)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: 6 cykli DOC w 75 mg/m ² + długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tygodnie					
Interwencja kontrolna: długotrwała terapia ADT stosowana co 3 tygodnie					
Chorzy mogli stosować dowolny ADT zgodny z praktyką kliniczną (w postaci agonisty/antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny) np. goserelina, leuprorelina, degareliks lub orchidektomię lub estradiol.					
Leczenie wspomagające: 5 mg prednizolonu dwa razy na dobę przez 18 tygodni leczenia					
PUNKTY KOŃCOWE					
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:					
<ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby. 					
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:					
<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe inne niż ang. <i>time-to-event</i> tj. częstość występowania zdarzeń. 					

*chorzy mogli mieć więcej niż jedno miejsce przerzutów na początku badania, dlatego są reprezentowani w więcej niż jednej kategorii „miejsca przerzutów”. Przedstawione wartości procentowe odnoszą się do pojedynczego miejsca dla wszystkich chorych w ramieniu

**nieregionalne węzły chłonne

***RT guza w pierwotnej lokalizacji nie była zaliczana do standardowego leczenia (ang. *standard-of-care*, SOC) u chorych M1 w czasie trwania badania. Jednakże RT w ramach SOC zostało zgłoszone jako planowane leczenie u niewielkiej części chorych (z powodu decyzji klinicznej o zastosowaniu radioterapii w lokalizacjach innych niż prostata lub z powodu błędnego zgłaszania paliatywnej RT)

12.9.5. Badanie STAMPEDE-4

STAMPEDE-4 [Parker 2018, STAMPEDE protokół]

METODYKA

Badanie randomizowane, z grupą kontrolną, fazy III

Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni do grup porównawczych przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, który został opracowany i obsługiwany przez jednostkę ds. Badań Klinicznych Medical Research Council (MRC). Zastosowano minimalizację z 20% elementem losowym, a chorych stratyfikowano według szpitala, wieku w momencie randomizacji (<70 lat vs ≥70 lat), zajęcia węzłów chłonnych (negatywne vs pozytywne vs nieokreślone), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1 vs 2), planowanej terapii ADT oraz regularnego stosowania aspiryny lub NLPZ (tak vs nie). Planowane stosowanie DOC zostało dodane jako czynnik stratyfikujący w dniu 17 grudnia 2015 r. Chorzy zostali przypisani do leczenia w stosunku 1:1 do grupy ADT lub RT+ADT;

Zaślepienie: brak;

Opis utraty chorych z badania: w publikacji *Parker 2018* przedstawiono wyłącznie liczbę zgonów w czasie trwania obserwacji (w grupie RT+ADT 370 (35,9%) z 1032 chorych utracono z powodu zgonu oraz w grupie ADT 391 (38,0%) z 1029 chorych utracono również z powodu zgonu);

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, wszyscy chorzy zrandomizowani zostali poddani analizie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Cancer Research UK, UK Medical Research Council, Swiss Group for Clinical Cancer Research, Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: 117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii;

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 37 miesięcy (IQR 24; 48), b/d na temat daty odcięcia;

Analiza statystyczna: Do wykrycia różnicy pomiędzy grupami zastosowano nieparametryczny stratyfikowany test *log rank*. Do oszacowania względnych efektów leczenia zastosowano modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Na podstawie elastycznych modeli parametrycznych dopasowanych do danych przedstawiono szacunki mediany i 3-letnie przeżycie. Wszystkie testy przedstawiono jako dwustronne, z 95% przedziałami ufności i odpowiednimi p-wartościami;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- nowo zdiagnozowany rak prostaty bez wcześniejszego radykalnego leczenia;
- przerzuty potwierdzone scyntyografią kości i obrazowaniem tkanek miękkich wykonane w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii ADT;
- leczenie ADT rozpoczęte nie wcześniej niż 12 tygodni przed randomizacją;
- brak przeciwwskazań do radioterapii;
- brak klinicznie istotnych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty (za wyjątkiem terapii stosowanych w ramach standardowego leczenia (SOC, ang. *standard-of-care*));
- wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, lub zakończonej w czasie krótszym niż 12 miesięcy przed randomizacją;
- przerzutowy nowotwór mózgu lub choroby opon mózgowo-rdzeniowych;
- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby (stężenie bilirubiny ≥ 1,5 GGN lub AST ≥ 2,5 GGN);
- jakakolwiek występująca wcześniej bądź w momencie randomizacji choroba, która w opinii lekarza mogła uniemożliwić udział w badaniu;
- występowanie ciężkich schorzeń sercowo-naczyniowych.

STAMPEDE-4 [Parker 2018, STAMPEDE protokół]			
Dane demograficzne			
Parametr		RT+ADT	ADT
Liczba chorych		1032	1029
Wiek, średnia (zakres) [lata]		68 (63; 73)	68 (63; 73)
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	734 (71,1)	732 (71,1)
	1-2	298 (28,9)	297 (28,9)
Ból spowodowany rakiem prostaty*, n (%)	Brak	844 (81,8)	820 (79,7)
	Obecny	170 (16,5)	198 (19,2)
	Brak danych	18 (1,7)	11 (1,1)
Znaczący problem zdrowotny w wywiadzie*, n (%)	Zawał mięśnia sercowego	57 (5,5)	67 (6,5)
	Choroba naczyniowo-mózgowa	30 (2,9)	29 (2,8)
	Zastoinowa niewydolność serca	8 (0,8)	5 (0,5)
	Dusznicza	51 (4,9)	46 (4,5)
	Nadciśnienie	440 (42,6)	408 (39,7)
	Brak danych	8 (0,8)	5 (0,5)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji*, n (%)	T0	2 (0,2)	0 (0,0)
	T1	12 (1,2)	12 (1,2)
	T2	89 (8,6)	84 (8,2)
	T3	603 (58,4)	585 (56,9)
	T4	246 (23,8)	260 (25,3)
	TX	80 (7,8)	88 (8,6)
	N0	344 (33,3)	345 (33,5)
	N+	620 (60,1)	620 (60,3)
Objętość choroby*	NX	68 (6,6)	64 (6,2)
	Mała	410 (39,7)	409 (39,7)
	Duża	553 (53,6)	567 (55,1)
Miejsce przerzutów, n (%)	Nie określono	69 (6,7)	53 (5,2)
	Kości	917 (88,9)	919 (89,3)
	Wątroba	19 (1,8)	23 (2,2)
	Płuca	48 (4,7)	42 (4,1)
	Dystalne węzły chłonne	304 (29,5)	294 (28,6)
Wynik w skali Gleasona*, n (%)	Inne	33 (3,2)	35 (3,4)
	≤ 7	172 (16,7)	173 (16,8)
	8-10	810 (78,5)	820 (79,7)

STAMPEDE-4 [Parker 2018, STAMPEDE protokół]					
	Nie określono	50 (4,8)		36 (3,5)	
Stężenie PSA przed terapią ADT, [ng/ml]	Mediana (IQR)	97 (33; 313)		98 (30; 316)	
	Zakres	1; 11 156		1; 20 590	
Czas od diagnozy, [dni]	Mediana (IQR)	73 (55; 93)		73 (55; 94)	
	Brak danych, n (%)	16 (1,6)		7 (0,7)	
Czas od rozpoczęcia terapii hormonami	Mediana, IQR	55 (34; 70)		52 (35; 70)	
	Zakres	-10; 85		-32; 84	
	Brak danych, n (%)	1 (0,1)		0 (0,0)	
Planowane leczenie DOC, n (%)	NIE	849 (82,3)		845 (82,1)	
	TAK	183 (17,7)		184 (17,9)	
Schemat radioterapii**, n(%)	Tygodniowy	497 (48,2)		482 (46,8)	
	Dzienny	535 (51,8)		547 (53,2)	
Dane demograficzne w podgrupach					
Parametr		Mała objętość choroby		Duża objętość choroby	
		RT+ADT	ADT	RT+ADT	ADT
Liczba chorych		410	409	553	567
Wiek, [lata]	Mediana (IQR)	68 (63; 73)	68 (63; 73)	68 (63; 73)	68 (63; 73)
	Zakres	45; 84	44; 83	46; 87	37; 86
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	313 (76,3)	305 (74,6)	376 (68,0)	390 (68,8)
	1-2	97 (23,7)	104 (25,4)	177 (32,0)	177 (31,2)
Ból spowodowany rakiem prostaty*, n (%)	Nieobecny	363 (88,5)	361 (88,3)	437 (79,0)	423 (74,6)
	Obecny	39 (9,5)	42 (10,3)	108 (19,5)	141 (24,9)
	Brak danych	8 (2,0)	6 (1,5)	8 (1,4)	3 (0,5)
Znaczący problem zdrowotny w wywiadzie*, n (%)	Zawał mięśnia sercowego	19 (4,6)	25 (6,1)	37 (6,7)	35 (6,2)
	Choroba naczyniowo-mózgowa	8 (2,0)	14 (3,4)	18 (3,3)	13 (2,3)
	Zastoinowa niewydolność serca	3 (0,7)	5 (1,2)	5 (0,9)	0 (0,0)
	Dusznicza	18 (4,4)	23 (5,6)	31 (5,6)	21 (3,7)
	Nadciśnienie	179 (43,7)	168 (41,1)	238 (43,0)	222 (39,2)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji*, n (%)	T0	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	T1	6 (1,5)	7 (1,7)	5 (0,9)	4 (0,7)
	T2	32 (7,8)	39 (9,5)	50 (9,0)	39 (6,9)
	T3	261 (63,7)	250 (61,1)	302 (54,6)	305 (53,8)
	T4	94 (22,9)	95 (23,2)	138 (25,0)	151 (26,6)

STAMPEDE-4 [Parker 2018, STAMPEDE protokół]					
	TX	16 (3,9)	18 (4,4)	58 (10,5)	68 (12,0)
	N0	142 (34,6)	144 (35,2)	187 (33,8)	188 (33,2)
	N+	258 (62,9)	249 (60,9)	311 (56,2)	333 (58,7)
	NX	10 (2,4)	16 (3,9)	55 (9,9)	46 (8,1)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	311 (75,9)	311 (76,0)	549 (99,3)	561 (98,9)
	Wątroba	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (3,3)	22 (3,9)
	Płuca	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (7,4)	36 (6,3)
	Dystalne węzły chłonne	149 (36,3)	140 (34,2)	128 (23,1)	137 (24,2)
	Inne	17 (4,1)	18 (4,4)	15 (2,7)	16 (2,8)
Wynik w skali Gleasona*, n (%)	≤ 7	84 (20,5)	77 (18,8)	81 (14,6)	84 (14,8)
	8-10	308 (75,1)	321 (78,5)	449 (81,2)	460 (81,1)
	Nie określono	18 (4,4)	11 (2,7)	23 (4,2)	23 (4,1)
Stężenie PSA przed terapią ADT, [ng/ml]	Mediana (IQR)	55 (23; 138)	48 (19; 120)	180 (52; 668)	181 (60; 619)
	Zakres	1; 1706	2; 5560	2; 11156	1; 20590
Czas od diagnozy, [dni]	Mediana (IQR)	80 (59; 101)	81 (63; 103)	69 (52; 88)	69 (49; 86)
	Zakres	9; 1276	6; 2297	0; 821	0; 3495
	Brak danych, n (%)	5 (1,2)	5 (1,2)	9 (1,6)	1 (0,2)
Czas od rozpoczęcia terapii hormonami	Mediana, IQR	52 (31; 68)	49 (31; 67)	58 (37; 73)	54 (37; 71)
	Zakres	-10; 85	-32; 84	-7; 84	-32; 84
	Brak danych, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Planowane leczenie DOC, n (%)	NIE	348 (84,9)	342 (83,6)	444 (80,3)	462 (81,5)
	TAK	62 (15,1)	67 (16,4)	109 (19,7)	105 (18,5)
Schemat radioterapii**, n(%)	Tygodniowy	168 (41,0)	190 (46,5)	291 (52,6)	257 (45,3)
	Dzienny	242 (59,0)	219 (53,5)	262 (47,4)	310 (54,7)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: RT w dawce 36 Gy (przez 6 tygodni po 6 Gy/tydzień) lub 55 Gy (przez 20 dni w dziennych frakcjach po 2,75 Gy przez 4 tygodnie) + ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia)</p> <p>RT podawano choremu leżącemu na wznak, z pełnym pęcherzem i pustą odbytnicą. Planowana objętość docelowa obejmowała wyłącznie prostatę, z marginesem 8 mm z tyłu i 10 mm w innym miejscu. RT należało rozpocząć jak najszybciej po włączeniu do badania i w ciągu 3-4 tygodni od podania ostatniej dawki DOC.</p> <p>Interwencja kontrolna: ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia)</p> <p>Leczenie wspomagające: DOC był dozwolony jako terapia wspomagająca po zatwierdzeniu go w Wielkiej Brytanii w dniu 17 grudnia 2015 r. DOC był podawany w sześciu 3-tygodniowych cyklach 75 mg/m² z/bez prednizolonem w dawce 10 mg/dobę.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby. 					

STAMPEDE-4 [Parker 2018, STAMPEDE protokół]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż ang. *time-to-event* tj. częstość występowania zdarzeń.

*w publikacji *Parker 2018* odsetek chorych przedstawiono względem tych chorych dla których były dostępne dane

**Tygodniowy schemat wynosił 36 Gy w sześciu frakcjach przez 6 tygodni, a dzienny schemat wynosił 55 Gy w 20 frakcjach przez 4 tygodnie

12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 84.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów; porównanie bezpośrednie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Armstrong 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka.	W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania <i>ARCHES</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Armstrong A.J., Szmulewicz R.Z., Petrylak D.P. i in., Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37(7_suppl)
<i>ab. konf. Armstrong 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka.	W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania <i>ARCHES</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Armstrong A.J., Szmulewicz R.Z., Petrylak D.P. i in., ARCHES: efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37(15_suppl)
<i>ab. konf. Basso 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania <i>ARCHES</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Basso U., Prayer Galetti T., Armstrong A. i in., Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (MHSPC): The ARCHES trial, <i>European Urology Supplements</i> 2019, 18(9):e3155-e3376
<i>ab. konf. Buren 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania <i>ARCHES</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Von Buren M, Armstrong AJ, AU Szmulewicz, Androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: ARCHES, <i>Swiss medical weekly</i> , 2019 VL: 149 PG: 16S
<i>ab. konf. Kilari 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania fazy II oceniającego skuteczność enzalutamidu w skojarzeniu z dutasteridem lub finasterydem. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki	Kilari D., Guancial E., Sahasrabudhe D. i in., phase II study of enzalutamide (Enz) with dutasteride (Dut) or finasteride (Fin) in men 65 years with hormone-naïve systemic prostate cancer (HNSPCa), <i>Genitourinary tumours, prostate</i> 2017, 28(suppl_5):280

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
<i>ab. konf. Marandino 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do przeglądu.	Marandino L., Buttiglieri C., Vignani F. i in., Evaluation of cognitive function (CogF) in trials testing new-generation hormonal treatments (NGHT) in patients with prostatecancer (PC): A systematic review, <i>Annals of Oncology</i> 2020, 31(S4):S539
<i>ab. konf. Saad 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> , w którym przedstawiono czas do pierwszego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25. W abstrakcie HR wyrażono jako ryzyko w podgrupie chorych z małą objętością choroby w stosunku do ryzyka w podgrupie chorych z dużą objętością choroby (nie uwzględniono stosowanej terapii). Z kolei czas do pogorszenia wyniku w grupie ENZ+ADT i ADT+PLC opublikowano w publikacji pełnotekstowej <i>Stenzl 2020</i> , która stanowi nadrzędne źródło danych dla ww. wymienionych punktów końcowych.	Saad F., Armstrong A.J., Ivanescu C. i in., Impact of Enzalutamide (ENZA) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in metastaticHormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) patients with no/low urinary symptoms atbaseline: Results from the <i>ARCHES</i> study, <i>Eur Urol Open Sci</i> 2020, 19(Suppl 2):e867
<i>ab. konf. Shore 2020b</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt stanowi duplikat abstraktu <i>ab. konf. Shore 2020a</i> , który został włączony do analizy.	Shore N.D.; Crawford E.D.; Szmulewitz R.Z. i in., Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on PSA-related outcomes in patients with mHSPC receiving enzalutamide plus ADT, <i>Swiss Medical Weekly</i> 2020 150 :SUPPL 247 (25S - 26S)
<i>ab. konf. Stenzl 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> , w którym przedstawiono informację o metodyce badania (nie uwzględniono wyników).	Stenzl A., Krivoshik A., Baron B. i in., Efficacy and safety of enzalutamide plus ADT versus placebo plus ADT in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the arches trial, <i>Annals of Oncology</i> 2016, 27(Supplement 6):vi243-vi265
<i>ab. konf. Stenzl 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka.	W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania <i>ARCHES</i> . Ponadto część wyników przedstawiono łącznie dla grupy kontrolnej i badanej. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne będą włączane do raportu tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Stenzl A., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., <i>ARCHES</i> - The role of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC): post hoc analyses of high and low disease volume and risk groups, <i>Prostate</i> 2019, 30(supplement 5):v332-v333

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Stenzl 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny z analiza post-hoc do badania <i>ARCHES</i> z uwzględnieniem podgrup w zależności od wcześniejszej terapii. Wyniki przedstawiono łącznie dla grupy kontrolnej i badanej.	Stenzl A., Szmulewicz R.Z., Petrylak D. i in., <i>ARCHES: Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by prior local and systemic treatment</i> , Eur Urol Open Sci 2020, 19(suppl 2):e865
ab. konf. Stockler 2019	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ENZAMET</i> . W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników dla chorych, u których nie zaplanowano wcześniejszego leczenia docetakselem. Zgodnie z zasadą ekstrakcji wyniki z badania <i>ENZAMET</i> uwzględniano jedynie dla chorych, u których leczenie docetakselem nie było zaplanowane (ang. <i>no early docetaxel planned</i>).	Stockler M.R., Martin A.J., Dhillon H. i in., <i>Health-related quality of life (HRQL) in a randomized phase III trial of enzalutamide with standard first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), an ANZUP-led, international, cooperative group trial</i> , Annals of Oncology 2019, 30 (supplement 5):v886-v887
ab. konf. Sweeney 2019	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ENZAMET</i> . W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono dodatkowych danych dla rozważanych punktów końcowych względem publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy.	Sweeney Ch., Martin A.J., Zielinski R.R. i in., <i>Overall survival (OS) results of a phase III randomized trial of standard-of-care therapy with or without enzalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), an ANZUP-led international cooperative group trial</i> , Journal of Clinical Oncology 2019, 37(18_suppl)
ab. konf. Tombal 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki do badania <i>ARCHES</i> : średnią zmianę wyniku FACT-P (w 13. tyg. względem wartości początkowej oraz w 73. tyg. względem 13 tyg.) oraz częstość pogorszenia lub poprawy wyniku o ≥ 2 wg FACT-P. Średnia zmianę wyniku wg kwestionariusza jakości życia ekstrahowano dla najdłuższego, dostępnego okresu tj. dla 73 tyg. względem wartości początkowej (<i>Stenzl 2020</i>). Z kolei częstość pogorszenia i poprawy wyniku wg FACT-P zaprezentowano w publikacji <i>Stenzl 2020</i> .	Tombal B.F., Freedland S.J., Armstrong A.J. i in., <i>Impact of enzalutamide on patient-reported fatigue in hormone-sensitive prostate cancer (HSPC) or castration-resistant prostate cancer (CRPC)</i> , Annals of Oncology 2020, 31(S4):S536-S537
ab. konf. Vaishampayan 2018	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania <i>Vaishampayan 2021</i> . W abstrakcie nie przedstawiono liczby chorych, u których wystąpiła dane zdarzenie (jedynie %), a	Vaishampayan U.N., Heilbrun L., Monk P. i in., <i>Randomized trial of androgen deprivation therapy (ADT) 1 enzalutamide (Arm A) versus ADT 1 bicalutamide (Arm B) in metastatic hormone sensitive</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		także całkowitej liczby chorych włączonych do analizy. Ponadto nie określono daty odcięcia wyników. Z powodu powyższych braków danych zdecydowano o wykluczeniu abstraktu z analizy.	prostate cancer (mHSPC), <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(suppl_8):viii276
<i>ab. konf. Vaishampayan 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do włączonego badania <i>Vaishampayan 2021</i> . Analiza częstości odpowiedzi PSA przedstawiona w abstrakcie konferencyjnym obejmowała mniejszą liczbę chorych niż w publikacji <i>Vaishampayan 2021</i> . Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie jako procent chorych, u których wystąpiło dane zdarzenia (brak informacji o liczbie chorych i całkowitej liczbie chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa). Z kolei dla analizy przeżycia nie przedstawiono daty odcięcia danych. Z powodu powyższych braków danych zdecydowano o wykluczeniu abstraktu z analizy.	Vaishampayan U.N., Heilbrun L.K., Monk P. i in., Randomized trial of enzalutamide versus bicalutamide in combination with androgen deprivation in metastatic hormone sensitive prostate cancer: a Prostate Cancer Clinical Trials Consortium trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018, 36(6_suppl):190
<i>Barata 2018</i>	Niewłaściwa interwencja.	Badanie retrospektywne w udziale chorych na mHSPC, którzy zastosowali ≥ 3 cykli DOC + ADT. W publikacji nie przedstawiono wyników dla ENZ stosowanego we wnioskowanej populacji.	Barata P., Enamekhoo H., Mendiratta P. i in., Treatment selection for men with metastatic prostate cancer who progress on upfront chemo-hormonal therapy, <i>The Prostate</i> 2018, 78:1035-1041
<i>Batra 2020</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla chorych na mHSPC.	Batra A., Marchioni M., Hashmi A.Z. i in., Depression and cognitive effects of androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review, <i>Journal of Geriatric Oncology</i> 2020
<i>Davis 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Praca jest streszczeniem badania <i>ENZAMET</i> (publikacja <i>Davis 2019</i>). W publikacji nie przedstawiono dodatkowych danych względem publikacji głównej <i>Davis 2019</i> .	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide improves progression-free and overall survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 26(4):150-152
<i>Dellavedova 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy dotyczący monoterapii enzalutamidem w populacji chorych na raka prostaty.	Dellavedova T., Boetto M., Olmedo J. i in., Enzalutamide as monotherapy for advanced prostate cancer: why not?, <i>Special Article</i> 2016, 69(7):393-397
<i>Flaig 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (rejestr). W badaniu nie wyodrębniono wyników dla enzalutamidu	Flaig T.W., Potluri R.C., Ng Y. i in., Disease and Treatment Characteristics of Men Diagnosed With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in Real

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		stosowanego we wnioskowanej populacji.	Life: Analysis From a Commercial Claims Database, Clinical Genitourinary Cancer 2016, 15(2):273-9
<i>Francini 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki leczenia ENZ lub ABI u chorych na mCRPC.	Francini E., Yip S., Ahmed S. i in., Clinical Outcomes of First-line Abiraterone Acetate or Enzalutamide for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Androgen Deprivation Therapy + Docetaxel or ADT Alone for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(2):130-134
<i>Hall 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Hall M.E., Huelster H.L., Luckenbaugh A.N. i in., Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Current Perspective on the Evolving Therapeutic Landscape, Onco Targets and Therapy 2020, 13:3571-3581
<i>Iacovelli 2018</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla chorych na mHSPC.	Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. i in., The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(3):e645-e653
<i>Kessel 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Kessel A., Kohli M., Swami U., Current management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. Cancer Treat Res Commun. 2021 Apr 24;28:100384
<i>Miyazawa 2021</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji nie przedstawiono wyników leczenia enzalutamidem wśród chorych na mHSPC.	Miyazawa Y., Sekine Y., Arai S. i in., Prognostic Factors in Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Treated With Combined Androgen Blockade: A Consecutive 15-year Study at a Single Japanese Institute, in vivo 2021, 35:373-384
<i>Mollica 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mollica V., Rizzo A., Rosellini M. i in., Bone Targeting Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer: State of the Art. Cancers (Basel). 2021 Feb 1;13(3):546
<i>Roviello 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy	Roviello G., Petrioli R., Villari D. i in., Treating De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer With Visceral Metastases: An Evolving Issue. Clin Genitourin Cancer. 2021 Feb;19(1):83-86

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Sathianathen 2018</i>	Niewłaściwa interwencja.	Przegląd dotyczący zastosowania taksanów w leczeniu raka prostaty.	Sathianathen N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M. i in., Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2018, 10(10):1-62
<i>Schutz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Schutz F.A.B, Sirachainan E., Kuppusamy S. i in., Optimizing outcomes for patients with metastatic prostate cancer: insights from South East Asia Expert Panel. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2021 Feb 23;13:1758835920985464
<i>Armstrong 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> . Do raportu włączano analizę post-hoc, jeśli zawierała wyniki dla subpopulacji określonych <i>a priori</i> w kryteriach włączenia i wykluczenia. Powyższe źródło nie zawiera takich danych. Z kolei wyniki dla populacji ogólnej przedstawione w publikacji <i>Armstrong 2021</i> zostały przedstawione w innych źródłach danych, włączonych do analizy.	Armstrong A.J., Shore N.D., Szmulewitz R.Z. i in., <i>Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses</i> , <i>J Urol.</i> 2021 May;205(5):1361-1371
<i>ab. konf. Azad 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> . Do raportu włączano abstrakty konferencyjne, jeśli zawierały wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji lub wyniki dla subpopulacji określonych <i>a priori</i> w kryteriach włączenia i wykluczenia. Powyższe źródło nie zawiera takich danych.	Azad A.; Villers A.; Alekseev B. i in., <i>Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with de novo (M1) metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): Post hoc analysis of the phase III ARCHES trial</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 39, Issue 6_suppl
<i>ab. konf. Alcraz 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> . Do raportu włączano abstrakty konferencyjne, jeśli zawierały wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji lub wyniki dla subpopulacji określonych <i>a priori</i> w kryteriach włączenia i wykluczenia. Powyższe źródło nie zawiera takich danych.	Alcraz A., Szmulewitz R.Z., Shore N. i in., <i>ARCHES - The role of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Post hoc analyses of efficacy by baseline prostate-specific antigen (PSA) levels</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2020, 31(S4):S523-S524

Tabela 85.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów; porównanie pośrednie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Abdel-Rahman 2018	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>CHAARTED</i> , w której przedstawiono wyniki w podgrupach chorych wcześniej leczonych i nieleczonych miejscowo. Wyniki te przedstawiono bez podziału na stosowaną terapię tj. DOC + ADT i ADT. Z kolei wyniki dla populacji ogólnej z uwzględnieniem grup terapeutycznych przedstawiono dla krótszej mediany czasu obserwacji (21,5 mies) niż w publikacji włączonej do analizy - <i>Kyriakopoulos 2018</i> (53,7 mies.).	Abdel-Rahman O., Cheung W.Y., <i>Impact of Prior Local Treatment on the Outcomes of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial</i> . Clin Genitourin Cancer. 2018 Dec;16(6):466-472.
Abdel-Rahman 2018a	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>CHAARTED</i> , w której przedstawiono analizę czasu przeżycia w zależności od wartości wskaźnika prostascore obliczanego na podstawie początkowej wartości PSA, wyniku w skali Gleasona i stopnia zaawansowania choroby. W ramach porównania pośredniego nie analizowano podgrup wyodrębnionych ze względu na wartość wskaźnika prostascore.	Abdel-Rahman O., Cheung W.Y., <i>External validation of the prostascore model in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer recruited to the CHAARTED study</i> , BJU International 2018, 122 (3):394-400
Ali 2020	Niewłaściwa metodyka.	Analiza eksploracyjna do badania <i>STAMPEDE-1</i> oceniająca zdolność aBCI (ang. <i>an automated Bone Scan Index</i> - indeks automatycznego skanowania kości) do predykcji odpowiedzi na leczenie. Brak możliwości zestawienia wyników w ramach porównania pośredniego.	Ali A., Hoyle A.P., Parker C.C. i in., <i>The Automated Bone Scan Index as a Predictor of Response to Prostate Radiotherapy in Men with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: An Exploratory Analysis of STAMPEDE's "M1 RT Comparison"</i> . Eur Urol Oncol. 2020 Aug;3(4):412-419.
Aragon-Ching 2016	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Aragon-Ching J.B., <i>Use of early chemotherapy for hormone-sensitive prostate cancer: time for CHAARTED</i> . Asian J Androl. 2016 May-Jun;18(3):444-5.
Bryce 2020	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>CHAARTED</i> , w której przedstawiono wyniki końcowe dla wszystkich grup chorych łącznie. Wyniki zaprezentowano w podgrupach wyodrębnionych ze względu na poziom PSA w momencie progresji choroby oraz rodzaju progresji. Z kolei dla grup DOC+ADT i ADT przedstawiono wyniki dla punktów końcowych	Bryce A.H., Chen Y.H., Liu G. i in., <i>Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial</i> . Eur Urol Oncol. 2020 Dec;3(6):717-724

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		nieanalizowanych w ramach porównania pośredniego tj. częstości występowania różnych typów progresji.	
Clarke 2020_corr	Niewłaściwa metodyka.	Korekta do publikacji Clarke 2019 informująca o nieprawidłowym tytule Fig. 2F.	Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. i in., <i>Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial</i> : Ann Oncol 2019; 30: 1992-2003. Ann Oncol. 2020 Mar;31(3):442
Denham 2019	Niewłaściwa populacja.	Publikacja do badania TROG 03.04 RADAR. Chorzy na raka prostaty zostali zrandomizowano w stosunku 1:1:1:1 do następujących grup stosujących: krótkotrwałą supresję androgenową (STAS) + RT, dodatkową supresję androgenów (ITAS) przez 12 miesięcy + RT, STAS przez 18 miesięcy + kwas zoledronowy + RT, ITAS przed 18 miesięcy + kwas zoledronowy + RT. Badanie nie spełnia kryterium włączenia do porównania pośredniego z powodu braku wspólnej referencji, a także braku wyników dla chorych na mHSPC.	Denham J.W., Joseph D., Lamb D.S. i in., <i>Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial</i> . Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):267-281
Francini 2018	Niewłaściwa metodyka.	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych, którzy stosowali enzalutamid lub octan abirateronu w I. linii leczenia mHSPC.	Francini E., Yip S., Ahmed S. i in., <i>Clinical Outcomes of First-line Abiraterone Acetate or Enzalutamide for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Androgen Deprivation Therapy + Docetaxel or ADT Alone for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer</i> . Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr;16(2):130-134.
Gravis 2014	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania GETUG-AFU 15, w której przedstawiono wskaźniki zgodności oceny objawów w opinii klinicystów i chorych oraz częstość objawów raportowanych przez klinicystów i chorych wg CTCAE. W ramach porównania pośredniego nie analizowano bezpieczeństwa.	Gravis G., Marino P., Joly F. i in., <i>Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15)</i> , European Journal of Cancer 2014, 50(5):953-962
Harshman 2018	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania CHARTED, w której przedstawiono wyniki w podgrupach nieanalizowanych w ramach porównania pośredniego tj. podgrupach wyodrębnionych ze względu na poziom PSA w 7 miesiącu badania (PSA \geq 0,2	Harshman L.C., Chen Y.H., Liu G. i in., <i>Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ng/ml, PSA >0,2-4,0 ng/ml, PSA >4,0 ng/m).	<i>Without Docetaxel</i> . J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):376-382.
<i>Hearn 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>CHAARTED</i> , w której przedstawiono wyniki w podgrupach nieanalizowanych w ramach porównania pośredniego tj. podgrupach wyodrębnionych ze względu na genotyp HSD3B1.	Hearn J.W.D., Sweeney C.J., Almassi N. i in., <i>HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i> . JAMA Oncol. 2020 Apr 1;6(4):e196496
<i>James 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>STAMPEDE-1</i> , w której przedstawiono wyniki dla grupy kontrolnej obejmującej chorych M1 nowozdiagnozowanych. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla grupy DOC + ADT i ADT, które umożliwiają wykonanie porównania pośredniego.	James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. i in., <i>Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)</i> . Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1028-1038.
<i>Marino 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania <i>GETUG-AFU 15</i> , w której przedstawiono wyniki analizy Q-TWiST (metoda skorygowanego o jakość czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia).	Marino P., Sfumato P., Joly F. i in., <i>Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial</i> . Eur J Cancer. 2017 Oct;84:27-33.
<i>Martini 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania <i>CHAARTED</i> , w której oceniano częstość występowania progresji choroby i oporności na kastrację w 6. i 12. miesiącu leczenia, a także wartość wskaźnika PTE (ang. <i>proportion the of treatment effect</i>), który służy do oceny zdolności punktu końcowego do predykcji wyników leczenia (OS). W ramach porównania pośredniego nie rozważano ww. punktów końcowych.	Martini A., Pfail J., Montorsi F. i in., <i>Surrogate endpoints for overall survival for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the CHAARTED trial</i> . Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 Dec;23(4):638-645.
<i>Marvaso 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis metodyki badania RTC - <i>RADIOSA</i> z udziałem chorych na raka prostaty, w którym oceniano skuteczność radioabłacji w skojarzeniu z ADT i ADT w monoterapii. W publikacji nie przedstawiono wyników skuteczności.	Marvaso G., Ciardo D., Corrao G. i in., <i>Radioablation +/- hormoneotherapy for prostate cancer oligorecurrences (Radiosa trial): potential of imaging and biology (AIRC IG-22159)</i> . BMC Cancer. 2019 Sep 10;19(1):903.
<i>Morgan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka.	Badanie retrospektywne z udziałem chorych nowo zdiagnozowanych z mHSCP, u których zastosowano radioterapię. Zgodnie z kryteriami włączenia badań do porównania pośredniego uwzględniano badania randomizowane,	Morgan S.C., Holmes O.E., Craig J. i in., <i>Long-term outcomes of prostate radiotherapy for newly-diagnosed metastatic prostate cancer</i> . Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Apr 5

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		eksperymentalne z grupą kontrolną.	
<i>Morgans 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Ocena jakości życia chorych z badania <i>CHAARTED</i> . W publikacji przedstawiono m.in. częstość zmian wyniku wg FACT-P w 3,6,9 i 12 miesięcy badania względem wartości początkowych oraz średnią/medianą zmian wg kwestionariuszy jakości życia w danym punkcie pomiaru. Brak możliwości zestawienia wyników w ramach porównania pośredniego.	Morgans A.K., Chen Y.H., Sweeney C.J. i in., <i>Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer</i> . J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1088-1095.
<i>Morris 2021</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie RCT z udziałem chorych z gruczolakorakiem prostaty leczonym za pomocą radykalnej prostatektomii z lub bez pooperacyjnej RT. W badaniu nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej populacji.	Morris M.J., Mota J.M., Lacuna K. i in., <i>Phase 3 Randomized Controlled Trial of Androgen Deprivation Therapy with or Without Docetaxel in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Surgery (TAX3503)</i> . Eur Urol Oncol. 2021 May 18:S2588-9311(21)00082-1
<i>Oudard 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie RCT oceniające wpływ dodania docetakselu do terapii ADT u chorych z mHSPC wysokiego ryzyka. W badaniu uczestniczyli chorzy bez przerzutów, którzy nie stanowią populacji wnioskowanej.	Oudard S., Latorzeff I., Caty A. i in., <i>Effect of Adding Docetaxel to Androgen-Deprivation Therapy in Patients With High-Risk Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Primary Local Therapy: A Randomized Clinical Trial</i> . JAMA Oncol. 2019 May 1;5(5):623-632.
<i>Phillips 2020</i>	Niewłaściwy komparator.	Badania RTC fazy II porównujące skuteczność radioterapii i obserwacji. Ze względu na brak wspólnej referencji badanie nie spełnia kryterium włączenia do analizy.	Phillips R., Shi W.Y., Deek M. i in., <i>Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial</i> . JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):650-659.
<i>Ray 2009</i>	Niewłaściwa populacja.	Publikacja do badania <i>RTOG 92-02</i> z udziałem chorych na raka prostaty leczonych przez 4 miesiące ADT i radioterapią, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy kontynuującej terapię ADT lub grupy niekontynuującej leczenia ADT. Badanie nie spełnia kryterium włączenia do porównania pośredniego z powodu braku wspólnej referencji. Ponadto w badaniu nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej tj. chorych na hormonowrażliwego raka prostaty.	Ray M.E., Bae K., Hussain M.H. i in., <i>Potential surrogate endpoints for prostate cancer survival: analysis of a phase III randomized trial</i> . J Natl Cancer Inst. 2009 Feb 18;101(4):228-36.
<i>Schuurhuizen 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe.	Publikacja do badania <i>GETUG-AFU 15</i> , w której przedstawiono	Schuurhuizen C.S.E.W., Marino P., Braamse A.M.J. i in., <i>Impact of</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz skumulowany wynik toksyczności (suma zdarzeń niepożądanych o wysokim stopniu nasilenia, suma wszystkich zdarzeń niepożądanych, suma wszystkich zdarzeń niepożądanych pomnożona przez ich stopień tj. wskaźnik nasilenia), a także zależność między skumulowanymi wynikami toksyczności a jakością życia chorych. W ramach porównania pośredniego nie analizowano bezpieczeństwa.</p>	<p><i>Patient- and Clinician-Reported Cumulative Toxicity on Quality of Life in Patients With Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer.</i> J Natl Compr Canc Netw. 2018 Dec;16(12):1481-1488</p>
<p><i>van Soest 2015</i></p>	<p>Niewłaściwa metodyka.</p>	<p>Komentarz do badań <i>CHAARTED</i> i <i>STAMPEDE</i>.</p>	<p>van Soest R.J., de Wit R. <i>Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials.</i> BMC Med. 2015 Dec 22;13:304.</p>

12.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 86.
Kryteria Cook

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

Tabela 87.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 88.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 89.
Ocena jakości danych wg skali NICE

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

Tabela 90.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych; wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

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

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

Tabela 91.

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

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

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

Tabela 92.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

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

Tabela 93.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

Tabela 96.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3.6
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej; z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 4, 5, 6.1.6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 12.4, 0
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów; w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.8, 12.9

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.8, 12.9
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.8, 12.9
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 4, 5, 6.1.6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)	29
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla enzalutamidu	39
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ARCHES</i> , <i>ENZAMET</i> i <i>Vaishampayan 2021</i>	44
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook	57
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy – porównanie pośrednie	61
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej	65
Tabela 8. Definicje populacji.....	69
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego wg zaleceń Cochrane	71
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>ARCHES</i>, <i>ENZAMET</i>, <i>Vaishampayan 2021</i>.....	74
Tabela 11. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>CHAARTED</i>, <i>STAMPEDE-1</i>, <i>GETUG AFU-15</i>.....	75
Tabela 12. Podsumowanie charakterystyki badań <i>STAMPEDE-4</i> i <i>HORRAD</i>.....	76
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	82
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	90

Tabela 15. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania <i>ARCHES</i>	93
Tabela 16. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ARCHES</i>, <i>ENZAMET</i> i <i>Vaishampayan 2021</i>.....	96
Tabela 17. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	101
Tabela 18. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>ENZAMET</i>	102
Tabela 19. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>ENZAMET</i>	103
Tabela 20. Czas do progresji PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	105
Tabela 21. Częstość występowania progresji PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i>...	107
Tabela 22. Czas do wystąpienia odpowiedzi PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i>	109
Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i>	111
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	115
Tabela 25. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	118
Tabela 26. Częstość pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	120
Tabela 27. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	122
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	124
Tabela 29. Czas do wystąpienia oporności na kastrację na podstawie badania <i>ARCHES</i>..	126

Tabela 30. Częstość występowania oporności na kastrację na podstawie badania <i>ARCHES</i>	128
Tabela 31. Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania <i>ARCHES</i>	129
Tabela 32. Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 na podstawie badania <i>ARCHES</i>	130
Tabela 33. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia na podstawie badania <i>ARCHES</i>.....	133
Tabela 34. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wolnego od pogorszenia jakości życia na podstawie badania <i>ENZAMET</i>	148
Tabela 35. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARCHES</i>	150
Tabela 36. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARCHES</i>	156
Tabela 37. Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia na podstawie badania <i>ENZAMET</i>	161
Tabela 38. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF	167
Tabela 39. Częstość występowania progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF.....	168
Tabela 40. Podsumowanie wyników z analizy finalnej na podstawie badania <i>ARCHES</i>; data odcięcia 28.05.2021 r.....	173
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>ARCHES</i>	176
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>ARCHES</i>	178
Tabela 43. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane lub związane z badanym lekiem na podstawie badania <i>Vaishampayan 2021</i>	180

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem na podstawie badania <i>ARCHES</i>	182
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ARCHES</i>	184
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ARCHES</i>	186
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>ARCHES</i>	190
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesięcy na podstawie badania <i>ENZAMET</i>	194
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>ARCHES</i>	214
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>ARCHES</i> ...	216
Tabela 51. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS).....	222
Tabela 52. Czas przeżycia całkowitego (OS)	224
Tabela 53. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR)	226
Tabela 54. Czas do progresji PSA (TPSA)	227
Tabela 55. Wyniki NMA dla rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;	229
Tabela 56. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - populacja ogólna (TP); fixed effect model;	230
Tabela 57. Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;.....	230
Tabela 58. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model;	230

Tabela 59. Wyniki NMA dla rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;	231
Tabela 60. Wyniki NMA dla MPFS/rPFS - chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model;	231
Tabela 61. Wyniki NMA dla OS – populacja ogólna (TP); fixed effect model	233
Tabela 62. Wyniki NMA dla OS – chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model	233
Tabela 63. Wyniki NMA dla OS – chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model	234
.....	234
Tabela 65. Wyniki NMA dla TCR; populacja ogólna (TP); fixed effect model	236
Tabela 66. Wyniki NMA dla TCR; chorzy z dużą objętością choroby (HV); fixed effect model	236
Tabela 67. Wyniki NMA dla TCR; chorzy z małą objętością choroby (LV); fixed effect model	237
Tabela 68. Wyniki NMA dla TPSA; populacja ogólna (TP); fixed effect model	238
Tabela 69. Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Xtandi™	242
Tabela 70. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem	247
Tabela 71. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™	248
Tabela 72. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); wariant uwzględniający badanie GETUG AFU-15	272

Tabela 73. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); wariant wykluczający badanie <i>GETUG AFU-15</i>	274
Tabela 74. Czas przeżycia całkowitego (OS); wariant uwzględniający badanie <i>GETUG AFU-15</i>	276
Tabela 75. Czas przeżycia całkowitego (OS); wariant wykluczający badanie <i>GETUG AFU- 15</i>	278
Tabela 76. Czas do wystąpienia oporności na kastrację (TCR).....	280
Tabela 77. Czas do progresji PSA (TPSA)	281
Tabela 78 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej	289
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla enzalutamidu.....	290
Tabela 80. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań; porównanie pośrednie.....	291
Tabela 81. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	292
Tabela 82. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	293
Tabela 83. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	302
Tabela 84. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów; porównanie bezpośrednie.....	340
Tabela 85. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów; porównanie pośrednie.....	346
Tabela 86. Kryteria Cook.....	351
Tabela 87. Skala AMSTAR 2.....	351

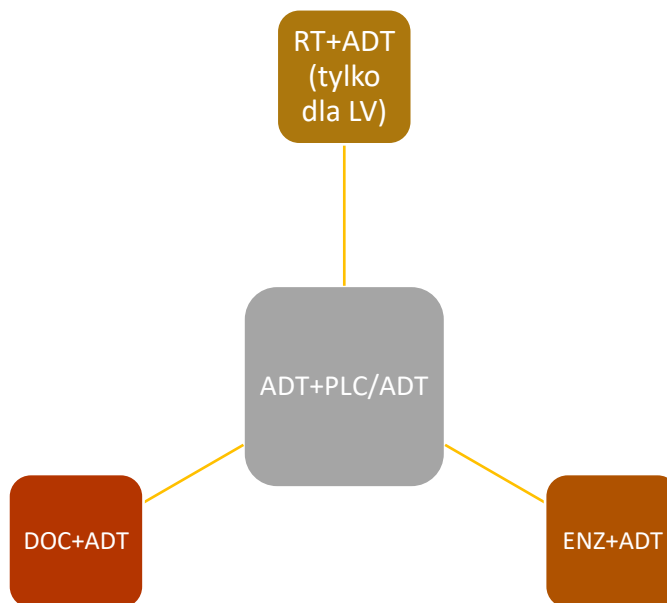
Tabela 88. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	353
Tabela 89. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	353
Tabela 90. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych; wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	353
Tabela 91. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych; wersja dla badań kohortowych.....	354
Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	356
Tabela 93. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	357
Tabela 94. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	358
Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	358
Tabela 96. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	359

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie.....	33
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA)	35
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>ARCHES</i> , populacja całkowita	98
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>ENZAMET</i> , chorzy nie leczeni DOC na początku badania (ang. <i>no early docetaxel planned</i>).....	99
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia na podstawie badania <i>Vaishampayan 2021</i> , populacja całkowita	99
Rysunek 6. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (<i>early docetaxel planned not planned</i>) – część I	163
Rysunek 7. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (<i>early docetaxel planned not planned</i>) – część II	164
Rysunek 8. Estymowana średnia wartość HRQL dla rozważanej populacji (<i>early docetaxel planned vs early docetaxel planned not planned</i>) – część III	165
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS na podstawie badania <i>ARCHES</i> , analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)	170
Rysunek 10. Wyniki OS z badania <i>ARCHES</i> ; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna)	171
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania <i>ARCHES</i> ; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna).....	172

Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie badania ARCHES, analiza wrażliwości RPSFT; data odcięcia: 28.05.2021 r. (analiza finalna).....172

Rysunek 13. Sieć dla rPFS/MPFS



.....229

Rysunek 14. Sieć dla OS.....233

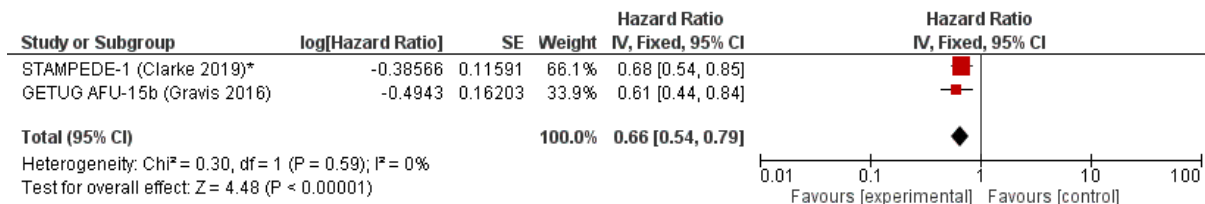
Rysunek 15. Sieć dla TCR.....236

Rysunek 16. Sieć dla TPSA.....238

Rysunek 17. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR).....282

Rysunek 18. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR).....282

Rysunek 19. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań STAMPEDE-1 oraz GETUG AFU-15b (parametr HR)



.....	282
Rysunek 20. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań <i>STAMPEDE-1</i> oraz <i>GETUG AFU-15b</i> (parametr HR).....	283
Rysunek 21. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań <i>STAMPEDE-1</i> oraz <i>GETUG AFU-15b</i> (parametr HR).....	283
Rysunek 22. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby; metaanaliza wyników badań <i>STAMPEDE-1</i> oraz <i>GETUG AFU-15b</i> (parametr HR).....	283
Rysunek 23. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> i <i>Vaishampayan 2021</i> (parametr HR).....	284
Rysunek 24. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>CHAARTED</i>, <i>GETUG AFU-15b</i> i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR).....	284
Rysunek 25. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>CHAARTED</i>, i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR) w wariancie wykluczającym badanie <i>GETUG AFU-15b</i>.....	284
Rysunek 26. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR).....	285
Rysunek 27. Czas przeżycia całkowitego; <i>CHAARTED</i>, <i>GETUG AFU-15b</i> i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR).....	285
Rysunek 28. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>CHAARTED</i> i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR) w wariancie wykluczającym badanie <i>GETUG AFU-15b</i>.....	285

Rysunek 29. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR).....	286
Rysunek 30. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>CHAARTED</i>, <i>GETUG AFU-15b</i> i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR).....	286
Rysunek 31. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>CHAARTED</i> i <i>STAMPEDE-1</i> (parametr HR) w wariacie wykluczającym badanie <i>GETUG AFU-15b</i>.....	286
Rysunek 32. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>HORRAD</i> i <i>STAMPEDE-4</i> (parametr HR).....	287
.....	287
.....	287
.....	287
.....	288
Rysunek 37. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>Vaishampayan 2021</i> (parametr HR).....	288

15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Tokui 2020	Tokui N., Hatakeyama S., Narita S. i in., The effect of time to castration resistance on survival in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a multicenter retrospective study, <i>The Journal of Urology</i> 203:e564-e565
APD Xtandi™	Analiza problemu decyzyjnego, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn; analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
Attard 2018	Attard G., Saad F., Tombal B. F. i in., <i>Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018, 36, 15_suppl: 5043-5043, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043 (data dostępu 13.11.2020 r.)
Berthold 2008	Berthold D.R., Pond G.R., Roessner M. i in., <i>Treatment Urology 2002</i> , 60(Suppl3A of <i>Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study</i> , <i>Clin Cancer Res</i> 2008, 14(9):2763-2767
Biers 2017	Biers S., Sievert K.D., Thiruchelvam N., Overactive bladder syndrome and lower urinary tract symptoms after prostate cancer treatment. <i>Curr Opin Urol.</i> 2017 May;27(3):307-13
Chen 2014	Chen R.C., Chang P., Vetter R.J. i in., <i>Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms to Measure in Prostate Cancer Treatment Trials</i> , <i>JNCI J Natl Cancer Inst</i> 2014, 106(7):1-7
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Faithfull 2011	Faithfull S., Cockle-Hearne J., Khoo V., Self-management after prostate cancer treatment: evaluating the feasibility of providing a cognitive and behavioural programme for lower urinary tract symptoms. <i>BJU Int.</i> 2011 Mar;107(5):783-90.
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
Francini 2018	Francini E., Gray K.P., Xie W. i in., Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC), <i>Prostate</i> 2018, 78(12):889-895
Hall 2019	Hall F., de Freitas H.M., Kerr C., Ito T i in., Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events. <i>Qual Life Res.</i> 2019 May;28(5):1191-1199
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 3.11.2021 r.)
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C. i in., <i>Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2009, 27 (15): 2450-2456

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Hussain 2019	Hussain A., Lee R.J., Graff J.N., Halabi S., <i>The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone</i> , Crit Rev Oncol Hematol 2019, 139:108-116
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J. H. i in., <i>Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer)</i> , e17058, Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058 (data dostępu 13.11.2020 r.)
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 10.02.2021 r.)
Mottet 2018	Mottet N., De Santis M., Briers E. i in., <i>Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard</i> , European urology 2018, 73:316-321
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., <i>When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?</i> , JNCI 2011, 103(1): 16-20
Płużański 2014	Płużański A., <i>Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1</i> , Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 4: 331; 335
Pope 2020	Pope J., Sawant R., Tundia N. i in., <i>Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis</i> . Adv Ther. 2020 May;37(5):2356-2372.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264; 269
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Eksperti dla Zdrowia, <i>Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego</i> , Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
PTU 2019a	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundacja Eksperti dla Zdrowia, <i>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem</i> , Warszawa, 18 grudnia 2018, 1-106
Quek 2005	Quek ML, Penson DF. <i>Quality of life in patients with localized prostate cancer</i> . Urol Oncol. 2005 May-Jun;23(3):208-15
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu 10.02.2021 r)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Scher 2005	Scher H.I., Morris M.J., Kelly W.K. i in., <i>Prostate Cancer Clinical Trial End Points: „RECIST”ing a Step Backwards</i> , Clin Cancer Res 2005, 11(14):5223-5232

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Sher 2007	Scher H.I., Warren M., Heller G., The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer, <i>Clin Cancer Res</i> , 2007;13:1488-1492
sRMP Zoledronic acid accord	Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Zoledronic acid Accord®
Ter Veer 2019	Ter Veer E., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M., The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. <i>Front Oncol</i> . 2019 Aug 27;9:822
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	
ab. konf. Armstrong 2021	Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301
ab. konf. ESMO 2021	https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-prostate-cancer/132209-esmo-2021-lba25-final-overall-survival-os-analysis-from-arches-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-pbo-controlled-study-of-enzalutamide-enza-androgen-deprivation-therapy-adt-in-men-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html (data dostępu: 10.04.2022 r.)
Azad 2021	Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> (2021)
Chen 2020	Chen J., Ni Y., Sun G. i in., 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, <i>Front Oncol</i> 2020, 10:519388
Di Nunno 2020	Di Nunno V., Santoni M., Mollica V. i in., Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients, <i>Clin Drug Investig</i> . 2020, 40(3):211-226
Ferro 2021	Ferro M., Lucarelli G., Crocetto F. i in., First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings, <i>Hematology</i> 2021, 157(103198):1-8
Marchioni 2020	Marchioni M., Di Nicola M., Primiceri G. i in., New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis, <i>The Journal of Urology</i> 2020, 203:751-759
Pyrgidis 2020	Pyrgidis N., Vakalopoulos I., Sountoulides P., Endocrine consequences of treatment with the new androgenreceptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer, <i>Hormones</i> 2020
Sathianathen 2020	Sathianathen N.J., Koschel S., Thangasamy I.A. i in., Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol</i> . 2020 Mar;77(3):365-372

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Stockler 2022	Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”
Wang 2020	Wang Y.; Gui H.; Wang J. i in., 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. 10:567616.
Wang 2021	Wang L., Paller C.J., Hong H. i in., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2021;7(3):412-420
Wenzel 2021	Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L. i in., Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis, Eur Urol Focus. 2021; 21(00109-7):2405-4569
Badania włączone do analizy dla enzalutamidu	
ab. konf. Shore 2020	Shore N.D., Crawford D., Szmulewitz R.Z. i in., Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on prostate-specific antigen-related outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide plus androgen deprivation therapy, The Journal of Urology 2020, 203(4S):e249-e250
ab. konf. Shore 2020a	Shore N.D.; Armstrong A.J.; Szmulewitz R.Z. i in., Efficacy of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC) by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses, Journal of Clinical Oncology (2020) 38:15
ab. konf. Stenzl 2019a	Stenzl A., Szmulewitz R.Z., Petrylak D. i in., Arches - Efficacy of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prostate-specific antigen results, The journal of urology 2019, 201(4S):e996
ARCHES_protokół	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D. i in., ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC), ISN/Protocol 9785-CL-0335, Version 4.0, Incorporating Substantial Amendment 3, 10 December 2018
Armstrong 2019	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, J Clin Oncol 2019, 37(32):2974-2986
Armstrong 2022	Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T I in., Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 Apr
Iguchi 2021	Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study, Int J Urol. 2021 May 6
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy
Davis 2019	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med. 2019, 381(2):121-131
ENZAMET_protokół	Australia and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP), Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET, Protocol number: ANZUP 1304, Protocol version: Version 1, 11 November, 2013

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Stenzl 2020	Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study, Eur Urol 2020, 78(4):603-614
Vaishampayan 2021	Vaishampayan U.N., Heilbrun L.K., Monk P. i in., Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer A Randomized Clinical Trial, JAMA Network Open 2021, 4(1):1-11
Vaishampayan 2021_protokół	Karmanos Cancer Institute (KCI), Randomized Phase II screening trial of enzalutamide/MDV-3100 and LHRH analogue vs combined androgen deprivation (LHRH analogue + bicalutamide) in metastatic hormone sensitive prostate cancer, Protocol # 2013-083, Version: July 1, 2013, Sept 25 2013, Jan 16, 2014, May 15, 2014, June 27, 2014, June 5, 2 2015, February 17, 2017, July 1, 2018, Feb 20, 2020, March 20, 2020
Badania włączone do analizy dla komparatorów	
Boevé 2019	Boevé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. i in., Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. European Urology 75 (2019) 410; 418
CHAARTED_protokół	Sweeney C.J., Jarrard D., Wang W., CHAARTED: Chemo-Hormonal therapy vs. Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in prostate cancer, 28 July 2006
Clarke 2019	Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. i in., Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1992-2003.
Gravis 2013	Gravis G., Fizazi K., Joly F. i in., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):149-58.
Gravis 2016	Gravis G., Boher J.M., Joly F. i in., Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol. 2016 Aug;70(2):256-62.
Gravis 2018	Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H. i in., Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol. 2018 Jun;73(6):847-855.
James 2016	James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. i in., Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1163; 77
Kyriakopoulos 2018	Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. i in., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087
Parker 2018	Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. i in., Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 392: 2353; 66
STAMPEDE_protokół	Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy A multi-arm multi-stage randomised controlled trial, Version: 21.0, 20 October 2020

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sweeney 2015	Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. i in., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2021	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Xtandi</i> , 2020, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FFPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+145510 (data dostępu 18.05.2021 r.)
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.03.2021 r)
EMA 2021	Assessment report, Xtandi International non-proprietary name: enzalutamide
FDA 2019	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Xtandi (enzalutamide) capsules, for oral use, 12/2019, 1-31
PRAC 2014	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 3-6 February 2014, EMA/158631/2014, 1-72
PRAC 2014a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 10-13 June 2014, EMA/PRAC/438418/2014, 1-75
PRAC 2014b	European Medicines Agency, PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014, EMA/PRAC/337405/2014, 1-9
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 March 2015, EMA/PRAC/257790/2015, 1-89
PRAC 2015a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 September 2015, EMA/PRAC/722174/2015, 1-153
PRAC 2016	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016, EMA/PRAC/127425/2017, 1-89
PRAC 2017	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017, EMA/PRAC/287540/2017, 1-97
PRAC 2017a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017, EMA/PRAC/631448/2017, 1-107
PRAC 2018	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, EMA/PRAC/394603/2018, 1-113
PRAC 2018a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 July 2018, EMA/PRAC/576790/2018, 1-122
PRAC 2018b	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018, EMA/PRAC/675727/2018, 1-137
PRAC 2020	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 31 August; 03 September 2020, 1-109
PRAC 2020a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), PRAC minutes on 23 - 26 November 2020, 1-88

Odwołanie	Opis bibliograficzny
WHO UMC 2021	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Xtandi, 2020, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 18.05.2021 r.)
