



IGNORANTIA NOCET

# Cabazitaxel EVER Pharma<sup>®</sup> (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

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:  
EVER Pharma Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 26.09.2022 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

26 września 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.33.2022.AM.2 z dnia 1 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 maja 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[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 EVER Pharma Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>22</b>
3.1. Źródła danych .....	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania .....	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	25
3.6. Badania włączone .....	29
3.7. Opracowania wtórne .....	31
3.8. Badania pierwotne .....	33
3.8.1. Włączone badania pierwotne .....	33
3.8.2. Charakterystyka badań włączonych .....	36
3.8.3. Ocena jakości informacji .....	63
3.8.4. Punkty końcowe .....	67
3.9. Dodatkowe publikacje .....	80
3.10. Ekstrakcja danych.....	81
3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	85

---

---

<b>4. Wyniki porównań pośrednich na podstawie przeglądów systematycznych.....</b>	<b>89</b>
<b>5. Ocena skuteczności KAB vs ART .....</b>	<b>99</b>
5.1. Wyniki badań obserwacyjnych .....	99
5.1.1. Przeżycie całkowite .....	100
5.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby .....	106
5.1.3. Odpowiedź PSA .....	114
5.1.4. Ocena bólu.....	116
<b>6. Ocena skuteczności KAB vs BSC .....</b>	<b>118</b>
6.1. Wyniki badań randomizowanych <i>TROPIC</i> i <i>CARD</i> .....	118
6.1.1. Czas przeżycia całkowitego .....	119
6.1.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	123
6.1.3. Czas do wystąpienia progresji nowotworu.....	127
6.1.4. Czas do wystąpienia progresji PSA.....	127
6.1.5. Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	128
6.1.6. Odpowiedź PSA.....	130
6.1.7. Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym .....	132
6.1.8. Częstość występowania objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym.....	133
6.1.9. Ocena bólu.....	135
6.1.10. Jakość życia.....	140
6.1.11. Czas do pogorszenia się wyniku wg FACT.....	142

---

---

<b>7. Zestawienie wyników skuteczności z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB .....</b>	<b>144</b>
7.1. OS, PFS, odpowiedź PSA.....	145
7.2. Jakość życia.....	155
7.2.1. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P. ....	155
7.2.2. Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg FACT-P.....	156
7.2.3. Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg EQ-5D-VAS.....	160
7.2.4. Częstość występowania redukcji bólu .....	161
<b>8. Analiza uzupełniająca – ocena skuteczności DOC → ART → KAB vs DOC → KAB → ART vs DOC → KAB.....</b>	<b>162</b>
<b>9. Ocena bezpieczeństwa KAB vs ART.....</b>	<b>169</b>
9.1. Wyniki pierwotnych badań obserwacyjnych.....	169
9.1.1. Zdarzenia niepożądane.....	169
<b>10. Ocena bezpieczeństwa KAB vs BSC.....</b>	<b>173</b>
10.1. Wyniki badania randomizowanego <i>TROPIC</i> .....	173
10.1.1. Zgony .....	173
10.1.2. Zdarzenia niepożądane.....	175
<b>11. Zestawienie wyników bezpieczeństwa kabazytakselu z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB .....</b>	<b>180</b>
11.1.1. Zgony.....	181
11.1.2. Działania niepożądane .....	183
11.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z leczeniem.....	185

---

---

11.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z leczeniem.....	186
11.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	187
11.1.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	188
11.1.7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	190
11.1.8. Zdarzenia niepożądane.....	192
11.1.9. Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji.....	201
<b>12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>207</b>
12.1.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2011</i> .....	207
<b>13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>210</b>
13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	210
13.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	219
<b>14. Ograniczenia.....</b>	<b>222</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>224</b>
15.1. Ocena skuteczności.....	224
15.1.1. KAB vs ART .....	224
15.1.2. KAB vs BSC.....	225
15.1.3. Zestawienie wyników z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB.....	227
15.1.4. Dodanie kabazytakselu do ścieżki leczenia – wyniki modelu ekonomicznego .....	227
15.2. Ocena bezpieczeństwa .....	227

---

---

15.2.1.KAB vs ART .....	228
15.2.1.KAB vs BSC .....	229
15.2.1.Zestawienie wyników z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB.....	229
15.2.2.Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	230
15.2.3.Wnioski .....	230
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>232</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>239</b>
17.1. Ocena skuteczności DOC → KAB vs DOC → ART .....	239
17.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	241
17.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	242
17.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	243
17.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	252
17.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	259
17.7. Skale oceny jakości badań.....	288
17.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	295
17.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	296
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>298</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>305</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>307</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	<i>ang. abstract</i> – streszczenie
ABI	<i>ang. abiraterone acetate</i> - octan abirateronu
ADRReports	<i>ang. European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	<i>ang. androgen deprivation therapy</i> – terapia deprywacji androgenów
AE	<i>ang. adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIAT	<i>ang. alanine aminotransferase</i> - aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
AMSTAR	<i>ang. 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
AR	receptory androgenowe
ART	<i>ang. androgen receptor axis-targeted therapies</i> – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe
ASCO	<i>ang. American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	<i>ang. alanine aminotransferase</i> - aminotransferaza alaninowa
AUC	<i>ang. area under curve</i> – powierzchnia pod krzywą
b/d	brak danych
bPFS	<i>ang. biological radiographic progression-free survival</i> – biologiczne przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
BPI-SF	<i>ang. Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
BSC	<i>ang. best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>ang. confidence interval</i> – przedział ufności
CRPC	<i>ang. castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	<i>ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DARO	darolutamid
DOC	<i>ang. docetaxel</i> – docetaksel
ECOG	<i>ang. Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	<i>ang. European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	<i>ang. enzalutamide</i> - enzalutamid



Skrót	Rozwinięcie
EQ-5-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L
FACT	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów
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
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HSCP	ang. <i>hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IPD	ang. <i>individual patient data</i> - indywidualne dane o chorych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS/IWRS	ang. <i>Interactive Voice Response</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej
KAB	kabazytaksel
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
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
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
MIT	ang. <i>mitoxantrone</i> - mitoksantron
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
n/o	nie osiągnięto
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
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
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
Peto OR	ang. <i>peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPI	ang. <i>palliative prognostic index</i> - paliatywny indeks prognostyczny
PPI	ang. <i>present pain intensity</i> – jest to sześciopunktowa werbalna skala służąca do określenia stopnia natężenia bólu
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
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RAD	ang. <i>radium</i> - rad
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
RTG	badanie rentgenowskie
RTH	ang. <i>radiotherapy</i> – radioterapia
SSE	ang. <i>symptomatic skeletal events</i> – objawowe zdarzenia związane z układem kostnym

Skrót	Rozwinięcie
TEAE	<i>ang. treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TK	tomografia komputerowa
tn	<i>ang. trade name</i> – nazwa handlowa
TTF	<i>ang. time to treatment failure</i> - czas do niepowodzenia leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	<i>ang. visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	<i>ang. World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	<i>ang. 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 Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel 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.

Dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie interwencji badanej oraz aktualną praktykę kliniczną, kabazytaksel może być zastosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia<sup>1</sup>:

**I. Po leczeniu DOC:**

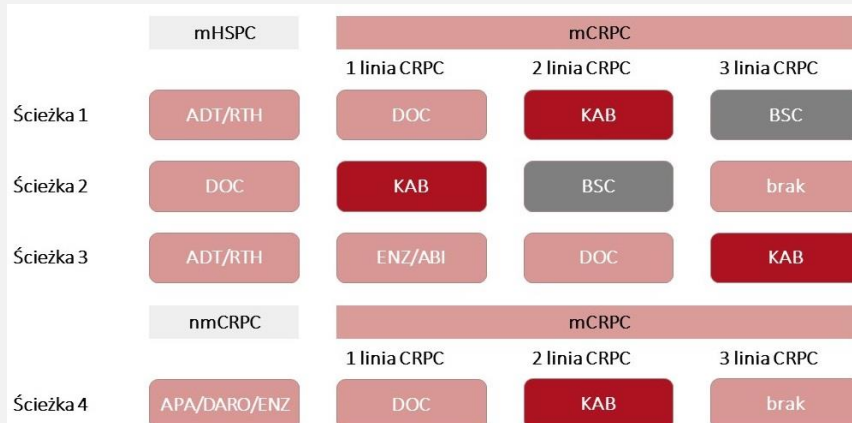
- DOC → KAB

**II. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)**

- DOC → ENZ/ABI → KAB
- ENZ/ABI → DOC → KAB

Możliwe ścieżki leczenia KAB we wnioskowanej populacji ilustruje poniższy schemat.

POPULACJA



<sup>1</sup> Szczegółowy opis pozycjonowania kabazytakselu w ścieżce leczenia przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*

<b>INTERWENCJA</b>	<p><b>Kabazytaksel</b> w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej w 1-godz. infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®</i>.</p>
<b>KOMPARATOR</b>	<p>W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia komparatorem będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Leki nakierowane na receptor androgenowy</b> (octan abirateronu i enzalutamid).</li> </ul> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi®</i>.</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Zytiga®</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> (BSC)<sup>2</sup> np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy.</li> </ul> <p><u>Poniżej wskazano miejsca w ścieżce leczenia, w których ART oraz BSC stanowią komparator dla KAB:</u></p> <p><b>I. Po leczeniu DOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOC → ART (ENZ lub ABI)</li> </ul> <p><b>II. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOC → ENZ/ABI → BSC</li> <li>ENZ/ABI → DOC → BSC</li> </ul>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia całkowitego;</li> <li>czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>odpowiedź PSA;</li> <li>ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, ocena nasilenia bólu);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>METODYKA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> <li>Publikacje pełnotekstowe.</li> <li>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> <li>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>
<b>BADANIA</b>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 26 przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji: <i>Chen 2022, Yanagisawa 2022, Al-Mansouri 2019, Fryzek 2018, Tassinari 2018, Poorthuis 2017, Shore 2017, Summers 2017, Tonyali 2017, Corfield 2016, Lebdai 2016, Nussbaum 2016, Oudard 2016, Sæterdal 2016, Zustovich 2016, Maines 2015, Perletti 2015, Petrioli 2015, Roviello 2015, Mukherji 2014, Sridhar 2014, Seal 2013, Loblaw 2013, Nightingale 2012, Yap 2011 i Beltran 2011.</i></p>

<sup>2</sup> Szczegółowy opis leków stosowanych w ramach BSC oraz ich dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Do analizy włączono 21 badań pierwotnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu, w tym:

- 19 badań obserwacyjnych: *Miyake 2021, CASTOR* (publikacja *Caffo 2020*), *CAPRISTANA* (publikacja *Carles 2019*), *Conteduca 2019, CAPRO* (publikacja *Puente 2019*), *Angelergues 2018, Delanoy 2018, Cicero 2017, Kongsted 2016, Al Nakouzi 2015, Caffo 2015, Gunduz 2015, Sonpavde 2015a, Wissing 2015, Houts 2014, Lee 2014, Pezaro 2014, Angelergues 2014, Buonerba 2013*;
- 3 badania eksperymentalne: *CABARESC* (publikacja *van Soest 2015*), *CARD* (publikacje *de Wit 2019, Fizazi 2020*), *TROPIC* (*de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a*).

#### **Porównanie KAB vs ART**

Porównanie kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. sekwencji DOC → KAB vs DOC → ART we wnioskowanej populacji przeprowadzono na podstawie 6 badań obserwacyjnych: *CAPRO, CASTOR, Caffo 2015, Gunduz 2015, Sonpavde 2015a, Houts 2014*.

W raporcie przedstawiono również szczegółowe wyniki z 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową tj. *Chen 2022, Fryzek 2018* oraz *Tassinari 2018*, w których porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu względem terapii androgenowej (ABI, ENZ) we wnioskowanej populacji.

#### **Porównanie KAB vs BSC**

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC. W związku z powyższym efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie następujących badań randomizowanych:

- **TROPIC** – badanie porównujące kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem, co odpowiada następującym sekwencjom leczenia **DOC → KAB vs DOC → MIT**. W tej sytuacji grupa leczona mitoksantronem przybliży efekt komparatora, ponieważ mitoksantron jest stosowany jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii [NCCN 2022].
- **CARD** – badanie porównujące kabazytaksel i ART u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem), co odpowiada następującym sekwencjom leczenia **DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu [Shore 2017, Lombard 2018]. Ze względu na niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ART po ART stwierdzono, że taka sekwencja leczenia może przybliżyć skuteczność BSC.

#### **Zestawienie wyników z badań pierwotnych dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB**

Poza wyżej wymienionymi badaniami, które posłużyły do oceny względnej skuteczności kabazytakselu i komparatorów w analizie zaprezentowano zestawienie wyników dla możliwych ścieżek leczenia KAB w zdefiniowanej populacji chorych. Zestawienie to wykonano w oparciu o badania obserwacyjne i eksperymentalne, w których przedstawiono zarówno medianę OS jak i PFS.

W zidentyfikowanych źródłach przedstawiono wyniki dla sekwencji:

- **DOC → KAB**: badania *CAPRISTANA, Conteduca 2019, Angelergues 2018, Cicero 2017, Kongsted 2016, Caffo 2015, Sonpavde 2015a, CABARESC, Angelergues 2014, Lee 2014, Pezaro 2014, Buonerba 2013, TROPIC*;
- **ART (ENZ/ABI) → DOC → KAB**: badania *Miyake 2021, Delanoy 2018*;
- **DOC, ART → KAB** (chorzy stosujący ART przed lub po DOC): badanie *CARD*;
- **DOC → ART (ENZ/ABI) → KAB**: badania *Delanoy 2018, Angelergues 2018, Kongsted 2016, Caffo 2015, CABARESC, Pezaro 2014*;
- **DOC → ABI → KAB**: badania *Al Nakouzi 2015, Caffo 2015, Wissing 2015*;
- **DOC → ENZ → KAB**: badanie *Caffo 2015*.

#### **Analiza uzupełniająca**

W analizie przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące istotności statystycznej dla różnicy między 3 sekwencjami leczenia DOC → KAB vs DOC → ART → KAB vs DOC → KAB → ART na podstawie badań *Angelergues 2018* i *Delanoy 2018*.

Grupa DOC → KAB → ART nie stanowi komparatora dla wnioskowanej populacji, jednakże analiza porównawcza grup przedstawiona w ww. badaniach dostarcza dodatkowych informacji o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia.



### Porównanie pośrednie opublikowane w przeglądach systematycznych

Na podstawie porównania pośredniego wykonanego w ramach 3 przeglądów systematycznych *Fryzek 2018*, *Tassinari 2018* i *Chen 2021* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych.

### Porównanie KAB vs ART

W części badań nie opublikowano wartości parametru HR, przedstawiono natomiast wartość mediany oraz informację, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie **DOC → KAB vs DOC → ART** w zależności od badania wyniosła:

- *CAPRO*: 20,3 vs n/o mies., HR=2,5 (95% CI: 0,4; 4,8), IS=TAK;
- *Sonpavde 2015a*: 7,0 vs 17,0 mies., IS=TAK;
- *Caffo 2015*: 26 vs 20 mies., IS=b/d;
- *Houts 2014*: 13,91 vs 10,56 mies., IS=NIE.

Wynik analiz podstawowych z badań *CAPRO* i *Sonpavde 2015a* wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do OS. W przypadku badania *Houts 2014* różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. **Co istotne, wyniki dopasowanych analiz skorygowanych o wyjściowe charakterystyki chorych, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CAPRO* i *Sonpavde 2015a*).** Z kolei w badaniu *Houts 2014* odnotowano istotną statystycznie wyższą korzyść ze stosowania KAB vs ART.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie **DOC → KAB vs DOC → ART** w zależności od badania wyniosła:

- *CASTOR*:
  - progresja kliniczna/radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,6 vs 6,1 mies., 1,31 (95% CI: 1,14; 1,51), IS=TAK
- *CAPRO*:
  - progresja kliniczna/radiologiczna: 6,4 vs 8,7 mies., HR=1,75 (1,18; 2,63), IS=TAK;
  - progresja biochemiczna: 9,9 vs 9,2 mies., HR=1,28 (0,81; 2,04), IS=NIE;
- *Gunduz 2015*:
  - progresja radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,9 vs 6,7 mies., IS=NIE;
- *Houts 2014*:
  - brak definicji progresji choroby: 5,23 vs 6,05 mies., IS=NIE.

Podsumowując, w zależności od badania w różny sposób definiowano progresję choroby. Wyniki analiz podstawowych z badań wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do PFS w przypadku 2 badań *CASTOR* i *CAPRO*. W pozostałych badaniach *Gonduz 2015* i *Houts 2014* różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Należy zauważyć, że wyniki dopasowanych analiz skorygowanych o wyjściowe charakterystyki chorych wykazały brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CASTOR*, *CAPRO* *Houts 2014*).**

### Porównanie KAB vs BSC

Wyniki badania *TROPIC* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z MIT** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC dla:

- **czasu przeżycia całkowitego**: HR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Wyniki zaktualizowanej analizy przeżycia potwierdziły **utrzymywanie się istotnej statystycznie dłuższej mediany OS**: HR=0,72 (95% CI: 0,61; 0,84);
- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: HR=0,74 (95% CI: 0,64; 0,86);
- czasu do wystąpienia progresji nowotworu: HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,76);
- czasu do wystąpienia progresji PSA: HR: 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90);
- częstości występowania obiektywnej odpowiedzi: RD=0,10 (95%CI: 0,04; 0,16);
- częstości występowania odpowiedzi PSA: RD:=0,21 (95% CI: 0,15; 0,28).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do progresji bólu (HR=0,91 (95% CI: 0,69; 1,19)). Stan sprawności wg ECOG uległ poprawie, pozostał bez zmian lub pogorszył się u porównywalnego odsetka chorych w grupie KAB vs MIT (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami).

Wyniki badania *CARD* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z ART** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC oraz ART dla:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określony na podstawie metody obrazowania: HR=0,54 (95%CI: 0,40; 0,73) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
- czasu przeżycia całkowitego: HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89);
- czasu do progresji bólu: HR=0,55 (95% CI: 0,32; 0,97);
- częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RD=0,25 (95% CI: 0,10; 0,40);
- częstości występowania odpowiedzi PSA: RD=0,22 (95% CI: 0,11; 0,33).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (HR=0,59 (0,35; 1,01)). Również w przypadku czasu do pogorszenia się wyniku wg FACT-P różnica między grupami nie była istotna statystycznie pomimo, iż mediana w grupie KAB był dłuższa niż w grupie ART (14,8 vs 8,9 mies.).

**Zestawienie wyników z badań pierwotnych dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC, ART → KAB**

W przypadku zastosowania sekwencji leczenia **DOC → KAB** mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies. Z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Co więcej jedynie w badaniu *Pezaro 2014* mediana OS wyniosła <10 mies (9,6 mies.). W pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 13 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji **ART → DOC → KAB** mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji **DOC → ART → KAB** mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. W jednym badaniu raportowano medianą OS <10 mies. (w badaniu *Caffo 2015* mediana OS: 8 mies.), w pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 11 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%.

Duży rozrzut wyników dotyczących mediany OS oraz mediany PFS mogą odzwierciedlać heterogeniczność badań, w tym różnice w metodyce, wyjściowej charakterystyce chorych oraz definicji progresji choroby.

**Analiza uzupełniająca**

Na podstawie badania *Angelergues 2018* mediany OS dla sekwencji ADT → DOC → KAB, ADT → DOC → ART → KAB i ADT → DOC → KAB → ART były zbliżone. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla OS mierzonego od: rozpoznania mCRPC, od rozpoczęcia leczenia DOC, od rozpoczęcia leczenia KAB. Zbieżne wnioski uzyskano w badaniu *Delanoy 2018*, w którym różnica dla ww. sekwencji również nie była istotna statystycznie w odniesieniu do OS. **Wyniki te wskazują, że niezależnie od linii leczenia terapia kabazytaksem przynosi korzyści terapeutyczne. Kabazytaksel zachowuje swoją aktywność przeciwnowotworową również u chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu lub enzalutamidem.**

[Redacted content]



#### Porównanie KAB vs ART

W badaniu *CAPRO* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DOC → KAB jak i DOC → ABI były: astenia, ból i niedokrwistość. Większość zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia. Różnicę istotną statystycznie dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla: anoreksji (20,5% w grupie KAB vs 7,0% w grupie ART), biegunki (31,8% w grupie KAB vs 8,0% w grupie ART), astenii (54,5% w grupie KAB vs 31,0% w grupie ART).

W badaniu *Houts 2014* nie przeprowadzono kompleksowej oceny bezpieczeństwa, wskazano jedynie, iż częstość występowania neutropenii była istotnie statystycznie wyższa w grupie DOC → KAB vs DOC → ART (15,0% vs 1,4%).

#### Porównanie KAB vs BSC

W badaniu *TROPIC* zgon odnotowano u 18 (4,9%) chorych w grupie DOC → KAB, gdzie najczęstszą przyczyną zgonów była neutropenia i jej konsekwencje kliniczne. W grupie DOC → MIT zgon wystąpił u 9 (2,4%) chorych, a jego najczęstszą przyczyną była progresja choroby. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występujące **zdarzenia niepożądane** raportowane podczas leczenia kabazytakselem obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w grupie DOC → KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB w porównaniu z grupą MIT.

#### Wnioski ogólne dotyczące bezpieczeństwa kabazytakselu

Uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) raportowanych podczas leczenia KAB w badaniach obserwacyjnych oraz eksperymentalnych *TROPIC* i *CARD*. Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że stosowanie kabazytakselu jest związane z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono również, że profil bezpieczeństwa kabazytakselu stosownego w II oraz III linii leczenia jest porównywalny. W badaniu *TROPIC* w ramieniu kabazytakselu obserwowano zgony, które najczęściej były związane z neutropenią i jej konsekwencjami klinicznymi. Większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wystąpiła na początku badania oraz była związana z brakiem aktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym w celu minimalizacji negatywnych skutków neutropenii oraz biegunki należy wdrożyć odpowiednie leczenie podczas stosowania kabazytakselu.

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z *ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®* oraz dane ze stron ADRReports oraz WHO UMC.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®* obejmowały m.in. reakcje nadwrażliwości, zahamowanie czynności szpiku kostnego, ryzyko neutropenii, zaburzenia żołądka i jelit, neutropenię obwodową, niedokrwistość oraz ryzyko niewydolności nerek. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, trombocytopenię i biegunkę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . u chorych leczonych kabazytakselem były: neutropenia, leukopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, biegunka.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia kabazytakselem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

**Leczenie kabazytaksem u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel jest skuteczną i wartościową opcją terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, która umożliwia wydłużenie czasu przeżycia chorych.** Na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych stwierdzono, że kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do octanu abirateronu i enzalutamidu oraz wyższą skuteczność w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Wniosek o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu potwierdzają także wytyczne kliniczne oraz praktyka kliniczna, ponieważ wymienione leki są finansowane w wielu krajach europejskich.

**Z perspektywy klinicznej istotne jest, aby rozszerzyć spektrum dostępnych terapii, co może umożliwić lekarzom podejmowanie decyzji klinicznych uzależnionych indywidualnie od stanu zdrowia chorego. Tym bardziej biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania poszczególnych leków, korzystne jest udostępnienie chorym wszystkich opcji terapeutycznych, które są zalecane przez wytyczne kliniczne.** Co więcej, kabazytaksel mógłby być jedyną aktywną opcją terapeutyczną u chorych, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetaksem i terapią androgenową, a jednocześnie nie kwalifikują się do leczenia radem-223. Według wytycznych klinicznych zastosowanie radu-223 jest ograniczone do populacji z przewagą zajęcia kości, bez przerzutów trzewnych. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych liczba chorych leczonych radem-223 we wnioskowanej populacji wynosi jedynie ok. 200 chorych rocznie. W związku z powyższym u większości chorych po niepowodzeniu leczenia docetaksem i terapią androgenową stosowane jest jedynie leczenie objawowe.

**W świetle zgromadzonych dowodów klinicznych stwierdzono, że w pełni zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii.**

---

## 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 Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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 URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

---

## 3. Przegląd systematyczny

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

### 3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- 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 kabazytakselu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>3</sup> (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.

---

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

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [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]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Skala NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 17.7 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (CRPC) oraz interwencji badanej (kabazytaksel). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. 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. Tak jak wspomniano powyżej przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy 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 (kabazytaksel).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kabazytakselu w leczeniu CRPC.

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 17.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do

---



---

przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.3.

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

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

---

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia																																								
<b>Podetap I – bazy główne</b>																																										
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p>Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.</p> <p><b>Komentarz 1<sup>4</sup>:</b> Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie interwencji badanej oraz aktualną praktykę kliniczną, kabazytaksel może być zastosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia:</p> <p><b>III. Po leczeniu DOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC → KAB</li> </ul> <p><b>IV. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC → ENZ/ABI → KAB</li> <li>• ENZ/ABI → DOC → KAB.</li> </ul> <p>Możliwe ścieżki leczenia KAB we wnioskowanej populacji ilustruje poniższy schemat.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="background-color: #e0e0e0;">mHSPC</th> <th colspan="3" style="background-color: #e0e0e0;">mCRPC</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>1 linia CRPC</th> <th>2 linia CRPC</th> <th>3 linia CRPC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ścieżka 1</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">ADT/RTH</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">DOC</td> <td style="background-color: #800000; color: white;">KAB</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">BSC</td> </tr> <tr> <td>Ścieżka 2</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">DOC</td> <td style="background-color: #800000; color: white;">KAB</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">BSC</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">brak</td> </tr> <tr> <td>Ścieżka 3</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">ADT/RTH</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">ENZ/ABI</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">DOC</td> <td style="background-color: #800000; color: white;">KAB</td> </tr> <tr> <th></th> <th style="background-color: #e0e0e0;">nmCRPC</th> <th colspan="3" style="background-color: #e0e0e0;">mCRPC</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>1 linia CRPC</th> <th>2 linia CRPC</th> <th>3 linia CRPC</th> </tr> <tr> <td>Ścieżka 4</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">APA/DARO/ENZ</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">DOC</td> <td style="background-color: #800000; color: white;">KAB</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">brak</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Komentarz 2:</b> W związku z tym, że KAB może być stosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia stwierdzono, że wykluczane będą badania w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI. Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leki te nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie oraz nie jest możliwe ponowne zastosowanie tego samego leku. Do analizy włączano jedynie badania, w której chorzy leczeni ENZ i ABI stanowili nie więcej niż 15% populacji;</li> <li>• opis lub sposób prezentacji danych nie pozwala na określenie sekwencji leczenia np. nie można wykluczyć że chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI;</li> <li>• wyniki przedstawiono łącznie dla różnych sekwencji leczenia.</li> </ul>		mHSPC	mCRPC					1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC	Ścieżka 1	ADT/RTH	DOC	KAB	BSC	Ścieżka 2	DOC	KAB	BSC	brak	Ścieżka 3	ADT/RTH	ENZ/ABI	DOC	KAB		nmCRPC	mCRPC					1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC	Ścieżka 4	APA/DARO/ENZ	DOC	KAB	brak	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia np. chorzy nieleczeni wcześniej DOC.</p>
	mHSPC	mCRPC																																								
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC																																						
Ścieżka 1	ADT/RTH	DOC	KAB	BSC																																						
Ścieżka 2	DOC	KAB	BSC	brak																																						
Ścieżka 3	ADT/RTH	ENZ/ABI	DOC	KAB																																						
	nmCRPC	mCRPC																																								
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC																																						
Ścieżka 4	APA/DARO/ENZ	DOC	KAB	brak																																						

<sup>4</sup> Szczegółowy opis pozycjonowania kabazytakselu w ścieżce leczenia przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<b>Kabazytaksel</b> w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> pc., podawanej w 1-godz. infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®</i> .	Inna niż wymieniona.
Komparator <sup>5</sup>	<b>Leki nakierowane na receptor androgenowy</b> (octan abirateronu i enzalutamid). Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi®</i> . Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Zytiga®</i> . <b>Najlepsze leczenie wspomagające</b> (BSC) <sup>6</sup> np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy. <b>Komentarz 3:</b> <u>W zależności od miejsca zastosowania KAB w schemacie terapeutycznym komparatorem będą:</u> <b>III. Po leczeniu DOC:</b> • DOC → ART (ENZ lub ABI) <b>IV. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</b> • DOC → ENZ/ABI → BSC • ENZ/ABI → DOC → BSC	Inna niż wymieniona.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite chorych;</li> <li>• przeżycie wolne do progresji choroby<sup>7</sup></li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <b>Komentarz 4:</b> W przypadku badań, w których przedstawiono jedynie wyniki dla interwencji badanej (brak wyników dla ramienia komparatora) włączane będą badania, w których opublikowano <u>zarówno medianę OS jak i PFS</u> .	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy nie-systematyczne Opisy przypadków Opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	

<sup>5</sup> kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

<sup>6</sup> Szczegółowy opis leków stosowanych w ramach BSC oraz ich dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Farmakokinetyka Farmakodynamika
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

---

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 089 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 90 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 74 publikacje;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

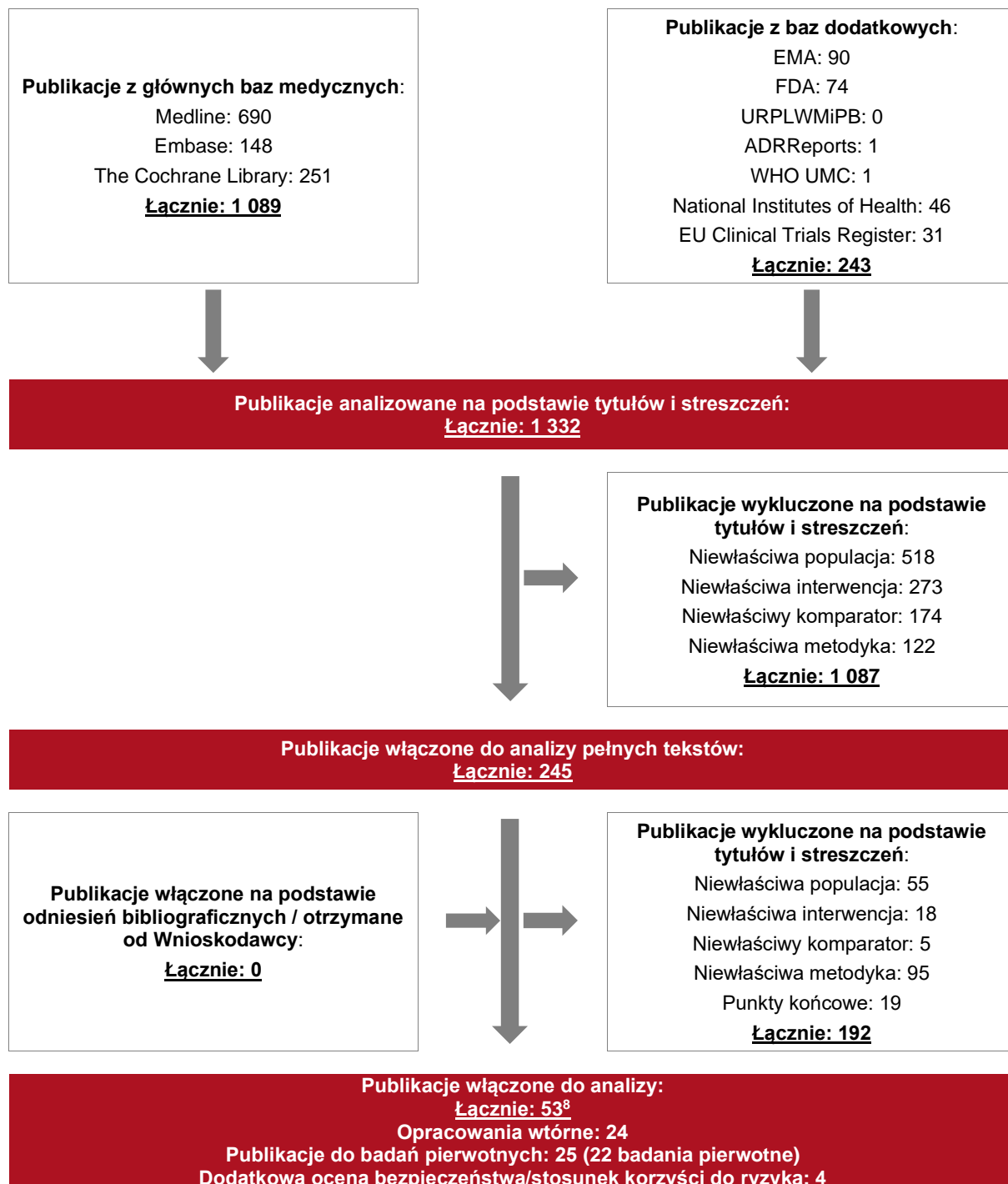
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 53 publikacje. Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>7</sup> (Rysunek 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 17.6.

---

<sup>7</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

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



<sup>8</sup> Nie uwzględniono 3 publikacji, które zostały dodane w ramach uzupełnianie minimalnych wymagań w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.33.2022.AM.2 z dnia 1 września 2022 r. tj. publikacji Nieuweboer 2017, Poorthuis 2017, Yanagisawa 2022.

### 3.7. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 26 przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*): publikacje *Chen 2022, Yanagisawa 2022, Al-Mansouri 2019, Fryzek 2018, Tassinari 2018, Poorthuis 2017, Shore 2017, Summers 2017, Tonyali 2017, Corfield 2016, Leb dai 2016, Nussbaum 2016, Oudard 2016, Sæterdal 2016, Zustovich 2016, Maines 2015, Perletti 2015, Petrioli 2015, Roviello 2015, Mukherji 2014, Sridhar 2014, Seal 2013, Loblaw 2013, Nightingale 2012, Yap 2011 i Beltran 2011*.

W raporcie zaprezentowano opis przeglądów systematycznych, które zostały opublikowane od 2016 roku. Zdecydowane o prezentacji danych najbardziej aktualnych, które będą uwzględniać wyniki najnowszych badań klinicznych, a tym samym dostarczać najbardziej aktualnych danych o zastosowaniu kabazytakselu.

Szczególną uwagę poświęcono 3 przeglądom systematycznym z metaanalizą sieciową tj. *Chen 2022, Fryzek 2018* oraz *Tassinari 2018*, w których porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu względem terapii androgenowej (ABI, ENZ) we wnioskowanej populacji. Wyniki i wnioski z ww. przeglądów systematycznych przedstawiono w osobnym Rozdziale 17.4.

Kluczowe wnioski z przeglądów systematycznych zebrano poniżej:

- **Na podstawie porównania pośredniego wykonanego w ramach 3 przeglądów systematycznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Fryzek 2018, Tassinari 2018 i Chen 2022].**
- Optymalne sekwencjonowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu i kabazytakselu określono jako niejasne ze względu na brak badań prospektywnych oceniających różne sekwencje leczenia [Al-Mansouri 2019, Shore 2017, Leb dai 2016]. Co więcej, na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że wcześniejsze leczenie ABI lub ENZ nie ma wpływu na skuteczność KAB [Shore 2017, Leb dai 2016].
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu KAB w II linii w porównaniu z KAB w III linii jest porównywalna. Poprawa QoL i zmniejszenie bólu

---

były również zbliżone u chorych leczonych KAB w III i wcześniejszej linii leczenia [Al-Mansouri 2019].

Odnalezione przeglądy poddano ocenie z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Zestawienie wniosków dla opisywanych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 17.4 i 17.5.

---



---

## 3.8. Badania pierwotne

### 3.8.1. Włączone badania pierwotne

Do analizy włączono 22 badania pierwotne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu, w tym:

- 19 badań obserwacyjnych: *Miyake 2021, CASTOR* (publikacja *Caffo 2020*), *CAPRISTANA* (publikacja *Carles 2019*), *Conteduca 2019, CAPRO* (publikacja *Puente 2019*), *Angelergues 2018, Delanoy 2018, Cicero 2017, Kongsted 2016, Al Nakouzi 2015, Caffo 2015, Gunduz 2015, Sonpavde 2015a, Wissing 2015, Houts 2014, Lee 2014, Pezaro 2014, Angelergues 2014, Buonerba 2013*.
- 3 badania eksperymentalne: *CABARESC* (publikacja *van Soest 2015*), *CARD* (publikacje *de Wit 2019, Fizazi 2020*), *TROPIC* (*de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a*).

#### **Porównanie KAB vs ART**

Porównanie kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. sekwencji **DOC → KAB vs DOC → ART** we wnioskowanej populacji przeprowadzono na podstawie 6 badań obserwacyjnych:

- *CAPRO* (publikacja *Puente 2019*) – badanie na podstawie indywidualnych danych chorych pochodzących z różnych badań obserwacyjnych, retrospektywnych. Autorzy badania na podstawie przeglądu systematycznego zidentyfikowali badania pierwotne dla sekwencji leczenia w mCRPC, a następnie skontaktowali się z autorami ww. badań w celu pozyskania danych IPD. W badaniu porównano sekwencję DOC → KAB vs DOC → ART (ENZ lub ABI).
  - *CASTOR* (publikacja *Caffo 2020*) – badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe. W badaniu porównano sekwencję DOC → KAB vs DOC → ABI.
  - *Caffo 2015, Gunduz 2015, Sonpavde 2015a, Houts 2014* – badania obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe. W badaniach porównano sekwencję DOC → KAB vs DOC → ABI.
-

### **Porównanie KAB vs BSC**

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących **DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC**. W żadnym z odnalezionych badań nie przedstawiono wyników dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej ART (ENZ lub ABI) i docetakselem (w dowolnej kolejności). W związku z powyższym efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie następujących badań randomizowanych:

- **TROPIC** (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a) – badanie porównujące kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem, co odpowiada następującym sekwencjom leczenia **DOC → KAB vs DOC → MIT**. W tej sytuacji grupa leczona mitoksantronem przybliży efekt komparatora, ponieważ mitoksantron jest stosowany jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii [NCCN 2022]. Skuteczność mitoksantronu jest porównywalna do skuteczności prednizolonu w monoterapii [Green 2015], a więc leczenia objawowego.
- **CARD** (publikacje de Wit 2019, Fizazi 2020) – badanie porównujące kabazytaksel i ART u chorych po uprzedniej terapii docetakselem oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem), co odpowiada następującym sekwencjom leczenia **DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**. Octan abirateronu podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali enzalutamid. Z kolei enzalutamid podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali octan abirateronu. W tej sytuacji zastosowanie 2 terapii ART przybliży efekt komparatora, ponieważ w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu [Shore 2017, Lombard 2018]]. Eksperci kliniczni wskazują na niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [Opinia RDTL Zytiga®]. Biorąc pod uwagę występowanie oporności krzyżowej między enzalutamidem i octanem abirateronu przyjęto, iż zastosowanie ART po ART będzie przybliżać efekt BSC.

### **Zestawienie wyników z badań pierwotnych**

Poza wyżej wymienionymi badaniami, które posłużyły do oceny względnej skuteczności kabazytakselu i komparatorów w analizie zaprezentowano zestawienie wyników dla możliwych ścieżek leczenia KAB w zdefiniowanej populacji chorych. Zestawienie to wykonano w oparciu

---

o badania obserwacyjne i eksperymentalne, w których przedstawiono zarówno medianę OS jak i PFS, co opisano w zasadach ekstrakcji.

W zidentyfikowanych źródłach przedstawiono wyniki dla sekwencji:

- **DOC → KAB:** badania *CAPRISTANA*, *Conteduca 2019*, *Angelergues 2018*, *Cicero 2017*, *Kongsted 2016*, *Caffo 2015*, *CABARESC*, *Angelergues 2014*, *Lee 2014*, *Pezaro 2014*, *Buonerba 2013*, *TROPIC*;
- **ART (ENZ/ABI) → DOC → KAB:** badania *Miyake 2021*, *Delanoy 2018*;
- **DOC, ART → KAB** (chorzy stosujący ART przed lub po DOC): badanie *CARD*;
- **DOC → ART (ENZ/ABI) → KAB:** badania *Delanoy 2018*, *Angelergues 2018*, *Kongsted 2016*, *Caffo 2015*, *CABARESC*, *Pezaro 2014*;
- **DOC → ABI → KAB:** badania *Al Nakouzi 2015*, *Caffo 2015*, *Wissing 2015*;
- **DOC → ENZ → KAB:** badanie *Caffo 2015*.

### ***Analiza uzupełniająca***

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego bardzo istotne są również porównania wyników określonych sekwencji leczenia pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. W analizie zaprezentowano dodatkowo wyniki porównania 3 sekwencji leczenia z badań:

- *Angelergues 2018:*
  - **ADT → DOC → KAB** (N=267);
  - **ADT → DOC → ART → KAB** (N=183) ;
  - **ADT → DOC → KAB → ART** (N=124).
- *Delanoy 2018:*
  - **DOC → KAB → ART** (N= 158);
  - **DOC → ART → KAB** (N=456);
  - **ART → DOC → KAB** (N=55).

Grupa **DOC → KAB → ART** nie stanowi komparatora dla wnioskowanej populacji, jednakże analiza porównawcza grup przedstawiona w ww. badaniach dostarcza dodatkowych informacji o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia.

---

---

## 3.8.2. Charakterystyka badań włączonych

### 3.8.2.1. Interwencja

We włączonych badaniach pierwotnych chorzy stosowali kabazytaksel oraz wybraną terapią antyandrogenową (ENZ lub ABI) zgodnie ze standardowym schematem dawkowania tj. opisanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. W badaniu *TROPIC* chorzy w grupie kontrolnej stosowali mitoksantron, również zgodnie z zarejestrowaną dawką.

W części badań obserwacyjnych nie przedstawiono informacji o dawkowaniu interwencji, jednakże biorąc pod uwagę, że badania te dotyczyły rzeczywistej praktyki klinicznej, można założyć, iż leki te stosowano zgodnie ze standardowym schematem dawkowania.

Należy zauważyć, że czas trwania leczenia kabazytakselem zależy od wielu czynników, w tym odpowiedzi na leczenie, progresji choroby, profilu bezpieczeństwa, preferencji chorego oraz decyzji lekarza [Al-Mansouri 2019]. Niektóre źródła wskazują, że terapię antyandrogenową (enzalutamid i octan abirateronu) w praktyce klinicznej zwykle stosuje się do progresji choroby, przy czym czas leczenia kabazytakselem jest zwykle ograniczony do ok. 8-10 cykli leczenia, niezależnie od wystąpienia progresji choroby [Caffo 2020]. Nie istnieje konsensus co do optymalnej liczby cykli leczenia KAB oraz brak jest badań prospektywnych oceniających stosunek korzyści do ryzyka podczas podawania KAB powyżej 10 cykli [Al-Mansouri 2019].

W badaniach pierwotnych uwzględnionych w analizie mediana liczby zastosowanych cykli KAB była różna i zawierała się w zakresie od 4 do 8 cykli.

#### **Badania porównujące KAB vs ART**

Spośród badań *CAPRO*, *CASTOR*, *Caffo 2015*, *Gunduz 2015*, *Sonpavde 2015a* i *Houts 2014*, w których przedstawiono porównanie sekwencji DOC → KAB vs DOC → ART jedynie w badaniu *Sonpavde 2015a* przedstawiono medianę liczby cykli leczenia kabazytakselem (5 cykli).

#### **Porównanie KAB vs BSC**

W badaniu *TROPIC* mediana liczby w grupie KAB wyniosła 6, a w grupie MIT 4. Z kolei w badaniu *CARD* mediana liczby cykli KAB wyniosła 7, a mediana liczby cykli ART 4.

---

### 3.8.2.2. Charakterystyka chorych

#### **Badania porównujące KAB vs ART**

W badaniu *CAPRO* (publikacja *Puente 2019*) zwrócono uwagę, iż wybór terapii w II linii leczenia różni się w zależności od stanu klinicznego chorych. Prawdopodobieństwo zastosowania octanu abirateronu istotnie statystycznie zwiększa się z wiekiem, ale istotnie statystycznie maleje u chorych ze zwiększonym stężeniem LDH. Autorzy badania *CAPRO* wnioskują, iż octan abirateronu jest bardziej preferowany w II linii leczenia u chorych z mniejszym obciążeniem chorobą niż inne terapie (w tym kabazytaksel) [*Puente 2019*]. Podobny wniosek przedstawiono w badaniu *CASTOR*, gdzie stwierdzono, że u chorych otrzymujących KAB w II linii leczenia częściej obserwowano gorszy stan sprawności wg ECOG<sup>9</sup> niż w przypadku ART. W opinii autorów chorym o gorszym stanie sprawności oferuje się w pierwszej kolejności kabazytaksel, aby uniknąć sytuacji, w której nie będzie możliwe zastosowanie tej terapii na dalszej linii leczenia [*Caffo 2020*]. W innym badaniu (*Angelergues 2018*) obejmującym liczną kohortę chorych (N=574) stwierdzono, że chorzy otrzymujący KAB po leczeniu docetakselem (tj. chorzy leczeni sekwencją DOC → KAB oraz DOC → KAB → ART) mają wyższe prawdopodobieństwo choroby przerzutowej (p=0,001), wysokiego wyniku wg skali Gleason (p=0,07), więcej przerzutów trzewnych (p=0,03), a także otrzymały mniej terapii miejscowych z intencją wyleczenia (p=0,03) niż chorzy otrzymując ART po DOC. **W związku z powyższymi źródłami danych opisującymi rzeczywistą praktykę kliniczną, w tym badanie przeprowadzone na licznej kohorcie chorych potwierdzają, że kabazytaksel w II linii leczenia jest częściej oferowany chorym z większym obciążeniem klinicznym.**

Schemat przypisywania terapii w mCRPC może się zatem różnić w zależności od stanu chorego, dlatego interpretacja wyników może być ograniczona ze względu na błąd selekcji. W badaniach obserwacyjnych wyjściowa charakterystyka chorych często jest niezrównoważona między grupami, dlatego konieczne jest dopasowanie tych różnic, co wykonuje się m.in. za pomocą modelu regresji [*Brazauskas 2016*]. Autorzy badań przeprowadzili regresję Coxa z uwzględnieniem różnych zmiennych. **Biorąc pod uwagę**

<sup>9</sup> Stopień sprawności wg ECOG: 0 – sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, 2 – zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia, 3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia, 4 – konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień, 5 - zgon

---

**różnice w charakterystyce chorych oraz fakt, iż chorzy w grupie KAB mogą mieć gorsze rokowanie, ważnym aspektem w interpretacji względnej skuteczności KAB vs ART jest dodatkowa analiza wrażliwości uwzględniająca te różnice.** Wyniki dodatkowych analiz wrażliwości zostały zaprezentowane w raporcie.

### ***Porównanie KAB vs BSC***

Tak jak wspomniano powyżej efekt interwencji badanej względem BSC przybliżono na podstawie badań randomizowanych *TROPIC* i *CARD*. Randomizacja pozwala na równomierne rozłożenie czynników zakłócających między grupami, a więc wiarygodne wnioskowane o względną skuteczność interwencji badanej vs kontrolnej.

### ***Zestawienie wyników z badań pierwotnych***

Badania, dla których przeprowadzono zestawienie wyników dla KAB cechowały się zróżnicowaniem pod względem wyjściowej charakterystyki populacji. Czynniki takie jak stan sprawności, rodzaj przerzutów, stopień złośliwości nowotworu, stężenie hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej czy czas trwania leczenia różniły się między badaniami. Co więcej, stwierdzono rozbieżności pod względem rodzaju raportowanych parametrów na początku badania czy odsetkiem danych brakujących.

W charakterystyce chorych uwzględniono wyłącznie grupy terapeutyczne, które analizowano w raporcie. W badaniach *Conteduca 2019*, *Caffo 2015* i *Gunduz 2015* nie przedstawiono charakterystyki chorych odpowiadających sekwencji leczenia, która spełnia kryterium interwencji badanej i kontrolnej (uwzględnionej w części wynikowej). W związku z powyższym przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych włączonych do badania.

W charakterystyce populacji wyodrębniono m.in. te zmienne, które określane są jako czynniki prognostyczne z mCRPC tj. status sprawności, stężenie PSA, stopień złośliwości guza, stężenie fosfatazy alkalicznej, stężenie dehydrogenazy mleczanowej i stężenie hemoglobiny.

Ze względu na omówioną powyżej heterogeniczność badań nie było możliwe przeprowadzenie zbiorczej analizy wyników.

Szczegółowe zestawienie metodyki, charakterystyki chorych oraz ekspozycji na leczenie przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 3.8.2.3. Metodyka badań

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – metodyka badań część I**

Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
<b>Badanie obserwacyjne</b>					
<i>Miyake 2021</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	Analiza wyników 166 chorych, którzy w okresie od września 2014 r. do czerwca 2019 r. otrzymali sekwencyjnie 3 leki po rozpoznaniu mCRPC: <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa A: ABI lub ENZ → DOC → KAB</li> <li>grupa B1: ART → alternatywny ART → DOC</li> <li>grupa B2: ART → DOC → alternatywny ART</li> </ul>	b/d
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	Obserwacyjne, retrospektywne. Zbiorcza analiza na podstawie indywidualnych danych pacjentów pochodzących z różnych badań obserwacyjnych, retrospektywnych. Autorzy badania na podstawie przeglądu systematycznego zidentyfikowali badania pierwotne dla sekwencji leczenia w mCRPC, a następnie skontaktowali się z autorami ww. badań w celu pozyskania danych IPD.	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	Do badania włączono dane 1 099 chorych. Chorzy zostali przydzieleni do grup ze względu na stosowaną sekwencję leczenia po niepowodzeniu leczenia DOC. W badaniu wyodrębniono wyniki dla chorych leczonych: <ul style="list-style-type: none"> <li>KAB lub ART w II linii leczenia: DOC → KAB, DOC → ART</li> <li>w II linii leczenia ART, a następnie w III linii KAB lub ART: DOC → ART → KAB, DOC → ART → ART</li> <li>w II linii leczenia KAB, a następnie w III linii ENZ lub ABI: DOC → KAB → ENZ, DOC → KAB → ABI</li> </ul>	b/d



Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
<i>CAPRISTANA</i> (Carles 2019)	Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe jednoramienne	NICE=6/8	n/o <sup>10</sup>	Do badania włączono chorych leczonych KAB od kwietnia 2012 r. do czerwca 2016 r. Spośród 189 chorych włączonych do badania 160 (ok. 85%) otrzymało KAB jako chemioterapię II linii leczenia (DOC → KAB).	Wszyscy chorzy przerwali leczenie KAB, przy czym 111 (58,7%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 28 (14,8%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, a 28 (14,8%) chorych przerwało leczenie z innych powodów (tj. zalecenia lekarza, zakończenia leczenia).
<i>Conteduca</i> 2019	Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe	Skala NOS Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	III B	Do badania włączono 155 chorych, którzy rozpoczęli leczenia KAB między wrześniem 2011 roku a styczniem 2018 roku. Chorych przedzielono do grup ze względu na status kopii receptorów androgenowych (AR) w DNA. W badaniu wyodrębniono wyniki dla chorych leczonych KAB w II linii tj. DOC → KAB.	b/d
<i>CAPRO</i> (Puente 2019)	Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	III B	Chorzy zostali przydzieleni do grup ze względu na zastosowaną terapię w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC → ABI</li> <li>• DOC → KAB.</li> </ul> Badanie prowadzono od lipiec 2013 r. do czerwca 2016 r.	b/d
<i>Angelergues</i> 2018	Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe,	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: **	III D	Chorzy leczeni w okresie od sierpnia 2012 r. do lipca 2016 r. zostali przydzieleni do grup według zastosowanych sekwencji leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa 1: ADT → DOC → KAB</li> </ul>	Wszyscy chorzy, u których stwierdzono zgon przeszli pełny okres obserwacji.

<sup>10</sup> w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego



Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
		Punkt końcowy: ***		<ul style="list-style-type: none"> <li>grupa 2: ADT → DOC → ART → KAB</li> <li>grupa 3: ADT → DOC → KAB → ART</li> </ul>	
<i>Delanoy 2018</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	<p>Chorzy leczeni w okresie od listopada 2012 r. do października 2016 r. zostali przydzieleni do grup według zastosowanych sekwencji leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa 1: DOC → KAB → ART</li> <li>grupa 2: DOC → ART → KAB</li> <li>grupa 3: ART → DOC → KAB</li> </ul>	b/d
<i>Cicero 2017</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	NICE=5/8	n/o <sup>11</sup>	Do badania włączono łącznie 30 chorych z rozpoznaniem mCRPC którzy stosowali KAB po leczeniu docetakselem (DOC → KAB). Chorych rekrutowano w okresie od czerwca 2013 r. do stycznia 2016 r.	Z 30 chorych włączonych do badania 6 (20%) chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia neutropenii i oporności na standardowe leki stosowane w neutropenii.
<i>Kongsted 2016</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	<p>Chorzy zostali przydzieleni do grup względu na to czy przyjmowali KAB jako terapię II lub III linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOC → KAB</li> <li>DOC → ART → KAB.</li> </ul> <p>Chorzy rozpoczęli leczenie KAB w latach 2011-2014.</p>	Żaden chory nie został utracony z okresu obserwacji.
<i>Al Nakouzi 2015</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	NICE=6/8	n/o <sup>11</sup>	Do badania włączono 79 chorych leczonych DOC oraz ART, a następnie leczonych KAB w okresie od września 2011 r. do kwietnia 2013 r. Wyniki przedstawione w badaniu odpowiadają sekwencji leczenia DOC → ART → KAB.	b/d

<sup>11</sup> w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego

Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
<i>Caffo 2015</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	III D	Do badania włączono 260 chorych, którzy otrzymali ART jako III linię leczenia po DOC i innym ART w okresie od stycznia 2012 r. do grudnia 2013 r.  W badaniu wyodrębniono różne grupy w zależności od sekwencji leczenia.	b/d
<i>Gunduz 2015</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	III D	Do badania włączono 56 chorych z rozpoznaniem mCRPC leczonych wcześniej ABI.	b/d
<i>Sonpavde 2015a</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	III D	Do badania włączono chorych, którzy otrzymali leczenie DOC, a następnie leczenie sekwencyjne KAB lub ABI lub obydwie terapie, w okresie od kwietnia 2011 r. do maja 2012 r.  Chorzy zostali przydzieleni do grup ze względu na stosowaną sekwencję leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorty, u których zastosowano II linię leczenia: DOC → KAB, DOC → ABI;</li> <li>• kohorty, u której zastosowano III linię leczenia: DOC → KAB → ABI, DOC → ABI → KAB</li> </ul>	Wszyscy chorzy w badaniu przerwali leczenie.
<i>Wissing 2015</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe	Skala NOS Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	Do badania włączono chorych, którzy rozpoczęli leczenie KAB i/lub ABI przed grudniem 2012 r. Chorych podzielono na grupy ze względu na stosowaną sekwencję leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa 1: DOC → KAB → ABI</li> <li>• grupa 2: DOC → ABI → KAB</li> </ul>	Autorzy wskazali, że w grupie DOC → ABI → KAB powodem przerwania leczenia u 67 (97,1%) chorych była progresja choroby, u 4 (5,8%) chorych toksyczność związana z leczeniem, u 7 (10,1%) chorych inne powody.

Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
<i>Houts 2014</i>	Obserwacyjne, retrospektywne	Skala NOS Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III D	Do badania włączono chorych, u których nastąpiła progresja lub niepowodzenia I linii leczenia docetakselem, a następnie otrzymali kolejne leczenie do 31 grudnia 2012 r. Chorych podzielono na grupy ze względu na zastosowaną sekwencję leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOC → KAB</li> <li>• DOC → ABI</li> <li>• DOC → Inna interwencja ( w tym brak leczenia)</li> </ul>	b/d
<i>Lee 2014</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	NICE=6/8	n/o <sup>12</sup>	Do badania włączono 26 chorych leczonych w okresie od lutego 2011 r. do stycznia 2012 r. w 5 ośrodkach onkologicznych, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia DOC. Wyniki przedstawione w badaniu odpowiadają sekwencji DOC → KAB.	Z 26 chorych włączonych do badania, 15 (57,7%) chorych przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 11 (42,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i 1 (3,8%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu.
<i>Pezaro 2014</i>	Obserwacyjne, prospektywne	Skala NOS Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	III B	Do badania włączono 59 chorych, którzy otrzymywali KAB w okresie od stycznia 2008 r. do sierpnia 2013. Chorych podzielono na następujące grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ang. <i>postabiraterone</i> – chorzy, którzy otrzymywali ABI przez co najmniej 4 tygodnie, u których zastosowano lub nie zastosowano ENZ</li> </ul>	Autorzy wskazali, iż chorzy, u których nie odnotowano zgonu lub których utracono z okresu obserwacji zostali ocenzurowani. Czterech chorych kontynuowało leczenie w momencie analizy, a dane dotyczące leczenia były niekompletne dla 3 chorych.

<sup>12</sup> w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego

Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>ang. <i>abiraterone-naive</i> – chorzy, którzy otrzymywali ENZ przez co najmniej 4 tygodnie.</li> </ul>	
<i>Angelergues 2014</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe, jednoramienne	NICE=7/8	n/o <sup>12</sup>	Do badania włączono 125 chorych leczonych KAB w okresie od stycznia 2007 r. do maja 2012 r. Chorzy byli leczeni KAB w ramach badania <i>TROPIC</i> lub w ramach programu CUP. Wyniki przedstawione w badaniu odpowiadają sekwencji DOC → KAB.	Autorzy podali informację, że wszyscy chorzy, u których odnotowano zgon przeszli pełny okres obserwacji.
<i>Buonerba 2013</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	NICE=7/8	n/o <sup>12</sup>	Do badania włączono 47 chorych: 32 chorych z Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i> ) do kabazytakselu rekrutowanych od marca do grudnia 2011 r. na Uniwersytecie Federico II w Neapolu; 15 chorych zrekrutowanych od stycznia do listopada 2012 r. na Uniwersytecie Federico II w Neapolu oraz w Szpitalu <i>Rionero in Vulture</i> . Wyniki przedstawione w badaniu odpowiadają sekwencji DOC → KAB.	b/d
<b>Badania eksperymentalne</b>					
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>	<p>W analizie przedstawiono wyniki opublikowane dla części chorych z badania RCT <i>CABARESC</i>, którzy zakończyli leczenie między grudniem 2011 a majem 2014.</p> <p>Testowanie hipotezy statystycznej: <i>superiority</i></p>	Jadad: 3/5	IIA	W publikacji <i>van Soest 2015</i> wyodrębniono 2 kohorty: chorych wcześniej nieleczonych ABI lub ENZ (co odpowiada ścieżce DOC → KAB) oraz chorych wcześniej leczonych ABI lub ENZ (co odpowiada ścieżce DOC → ART → KAB). Wyodrębnione w publikacji <i>van Soest 2015</i> kohorty nie odpowiadają pierwotnym grupom, do których chorzy byli randomizowani (kabazytaksel vs kabazytaksel + budezonid).	b/d

Badanie (publikacja)	Rodzaj badania	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT	Przydział chorych do grup	Opis utraty chorych z badania
<i>CARD</i> (de Wit 2019, Fizazi 2020)	RCT, fazy IV, otwarte, wieloośrodkowe Testowanie hipotezy statystycznej: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	IIA	Chorzy zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy leczonej KAB lub ABI/ENZ (wybór był zależny od zastosowania poprzedniego inhibitora receptora androgenowego).	Jedynie w grupie KAB utracono 2 chorych z okresu obserwacji. Z kolei leczenie przerwało łącznie 95,2% chorych w grupie KAB oraz 94,4% chorych w grupie ART.
<i>TROPIC</i> (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)	RCT, fazy III, otwarte, wieloośrodkowe Testowanie hipotezy statystycznej: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	IIA	Chorzy zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy leczonej KAB lub MIT. Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych oraz generowanego komputerowo harmonogramu losowej alokacji. Aby uniknąć niezrównoważenia przydziału leczenia w ośrodku, zastosowano dynamiczną metodę alokacji.	W grupie KAB spośród 371 chorych 266 (71,7%) przerwało leczenie. W grupie MIT spośród 371 chorych 325 (87,6%) przerwało leczenie.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – metodyka badań część II**

Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Badanie obserwacyjne</b>				
<i>Miyake 2021</i>	b/d	b/d (Japonia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie 3 terapii po rozpoznaniu mCRPC</li> <li>histologicznie rozpoznany gruczolakorak prostaty i początkowe przyjmowanie ADT lub zastosowanie kastracji chirurgicznej</li> <li>zastosowanie między wrześniem 2014 r., a czerwcem 2019 r. 3 leków</li> </ul>	b/d
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	b/d	b/d (10 krajów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>przebyte leczenie DOC w I linii, a następnie leczenie <math>\geq 2</math> ART w badaniu obserwacyjnym</li> <li>wyniki opublikowane lub zaprezentowane na międzynarodowej konferencji między styczniem 2012 r., a listopada 2015 r.</li> <li>dostęp do IPD wymaganych przez protokół: (1) wywiad kliniczny: wiek, choroby współistniejące, data rozpoznania choroby, ocena w skali Gleasona, miejscowe leczenie radykalne, data rozpoczęcia terapii ADT, data rozpoczęcia I linii leczenia DOC, odpowiedź PSA, obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów PGW2, (2) leczenie II i III linii: rodzaj stosowanego ART, przerzuty do kości, węzłów chłonnych, wątroby i płuc, stan sprawności wg ECOG, obecność bólu, stężenie hemoglobiny, stężenie dehydrogenazy mleczanowej, stężenie fosfatazy alkalicznej i PSA, data rozpoczęcia i zakończenia leczenia, odpowiedź PSA, obiektywna odpowiedź na leczenie, data progresji choroby, (3) kolejny wywiad kliniczny: dalsze leczenie ART, data ostatniej wizyty kontrolnej, stan ogólny, data zgonu</li> </ul>	b/d
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	Sanofi	54 (Liban, Czechy, Hiszpania, Austria, Rosja, Bułgaria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>wcześniejsze leczenie DOC</li> <li>zakwalifikowanie do otrzymywania KAB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie KAB</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym w czasie rekrutacji do badania</li> </ul>

Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Conteduca 2019</i>	Granty ( <i>Prostate Cancer UK, Instituto de Salud Carlos III oraz Sanofi Genzyme</i> ).	b/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka prostaty bez histologicznego rozpoznania raka drobnokomórkowego i progresji choroby</li> <li>kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy &lt;50 ng/dl</li> <li>stan sprawności wg ECOG ≤2;</li> <li>odpowiednia czynność serca, nerek, wątroby, szpiku kostnego</li> <li>rozpoczęcie terapii KAB w okresie od września 2011 r. do stycznia 2018 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie równocześnie terapii przeciwnowotworowych (standardowych i eksperymentalnych) w trakcie leczenia taksanami</li> </ul>
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Janssen Cilag S.A.	24 (Hiszpania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowany mCRPC</li> <li>wiek ≥18 r.ż.</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie gruczolakoraka prostaty</li> <li>progresja choroby po DOC w I linii leczenia z lub bez zastosowania innych leków</li> <li>stosowanie II linii leczenia zgodnie z rutynową praktyką kliniczną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie II linii leczenia w ramach badania klinicznego, programu rozszerzonego dostępu lub programu <i>Name Patient Program</i></li> </ul>
<i>Angelergues 2018</i>	Sanofi, Astellas, Bayer, Janssen	44 (Francja, Hiszpania, Wielka Brytania, Grecja, Polska i Turcja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja choroby podczas lub po otrzymaniu I linii leczenia opartej na DOC</li> <li>przyjmowanie KAB w skojarzeniu z prednizonem (lub odpowiednikiem) w dawce 10 mg na dobę po zastosowaniu terapii DOC</li> </ul>	b/d
<i>Delanoy 2018</i>	Sanofi, Janssen	34 (8 krajów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>potwierdzony histologicznie rak gruczołu krokowego</li> <li>progresja choroby pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu</li> <li>przyjmowanie DOC, ART (ABI i ENZ) i KAB, w dowolnej kolejności w okresie od listopada 2012 r. do października 2016 r.</li> <li>minimalny okres obserwacji 3 miesiące (po trzeciej terapii przedłużającej życie, jeżeli u chorego nie odnotowano zgonu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie DOC, ABI lub ENZ w HSCP</li> </ul>
<i>Cicero 2017</i>	b/d	1 (Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie mCRPC</li> <li>progresja choroby po leczeniu DOC z prednizonem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na KAB i jego substancje pomocnicze lub inne składniki preparatu</li> </ul>

Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> <li>stan sprawności wg ECOG 0-2</li> <li>kliniczne lub radiologiczne dowody przerzutów choroby</li> <li>prawidłowa czynność wątroby, nerek i krwi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie innych nowotworów złośliwych (oprócz raka podstawonokomórkowego skóry)</li> <li>poważne choroby współistniejące (np. choroba wątroby, cukrzyca, infekcje, choroby serca itp.)</li> </ul>
<i>Kongsted 2016</i>	BMS, Roche, Novartis, MSD	1 (Dania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>leczenie KAB w II lub III linii w Szpitalu Uniwersyteckim Harlev</li> <li>leczenie DOC jako terapii I linii</li> <li>leczenie KAB rozpoczęte w okresie od 2011 do 2014 r.</li> <li>brak stosowania terapii ART przed DOC</li> </ul>	b/d
<i>Al Nakouzi 2015</i>	Badanie nie było sponsorowane.	5 (Francja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>przebyte leczenie DOC i ART.</li> <li>otrzymywanie KAB jako terapii trzeciej linii pomiędzy wrześniem 2011 r. a kwietniem 2013 r.</li> <li>kastracyjny poziom testosteronu oraz utrzymanie kastracyjnego poziomu testosteronu podczas kolejnych terapii</li> </ul>	b/d
<i>Caffo 2015</i>	Badanie nie było sponsorowane.	31 (Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>wcześniejsze leczenie DOC z powodu mCRPC;</li> <li>otrzymanie sekwencyjnej terapii <math>\geq 2</math> leków po niepowodzeniu DOC</li> <li>przyjmowanie III linii leczenia w okresie pomiędzy styczniem 2012 r. a grudniem 2013 r.</li> </ul>	b/d
<i>Gunduz 2015</i>	Nil	4 (Turcja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>wcześniejsza terapia ABI</li> </ul>	b/d
<i>Sonpavde 2015a</i>	Sanofi	Dane pozyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej McKesson Specjalty iKM EHR, która przechowuje z 350 ośrodków	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>leczenie DOC w I linii, a następnie KAB lub/i ABI w okresie od kwietnia 2011 r. do maja 2012 r.</li> <li>odbycie <math>\geq 2</math> wizyt w ramach <i>US Oncology Network</i> i otrzymanie opieki w ramach <i>Comprehensive Strategic Alliance</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnictwo chorego w innym badaniu klinicznym</li> <li>rozpoznanie innego nowotworu w okresie włączania do badania</li> </ul>



Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		onkologicznych w 19 stanach USA.		
<i>Wissing 2015</i>	Sanofi, Janssen	12 (Holandia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>rozpoczęcie terapii KAB i/lub ABI pomiędzy 15 stycznia 2009 r., a 30 listopada 2012 r.</li> <li>uprzednie leczenie oparte na DOC</li> <li>kastracja hormonalna lub chirurgiczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie ABI i/lub KAB przed DOC</li> </ul>
<i>Houts 2014</i>	b/d	12 (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC stopnia IV</li> <li>zapis w karcie pacjenta o stwierdzonej hormonooporności lub dowody na progresję choroby w czasie lub po leczeniu ADT</li> <li>stosowanie DOC w I linii leczenia mCRPC</li> <li>progresja w czasie lub po leczeniu docetakselem</li> <li>progresja choroby w czasie lub po leczeniu docetakselem mogła wystąpić w dowolnym momencie do 60 dni przed ekstrakcją danych</li> <li>informacje o rozpoczęciu i zakończeniu leczenia DOC</li> <li>≥ 18 lat w momencie diagnozy mCRPC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inny nowotwór (za wyjątkiem raka podstawokomórkowego)</li> <li>stosowanie terapii w leczeniu innego nowotworu niż CRPC</li> </ul>
<i>Lee 2014</i>	Sanofi, granty	5 (Republika Korei)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 r.ż.</li> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>stan sprawności wg ECOG ≤2</li> <li>udokumentowana progresja choroby w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii opartej na DOC</li> <li>stężenie testosteronu po kastracji chirurgicznej lub hormonalnej ≤ 50 ng/dl;</li> <li>odpowiednie parametry krwi oraz funkcjonowanie nerek, wątroby i serca</li> <li>oczekiwana długość życia &gt;3 mies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>neuropatia obwodowa</li> <li>zapalenie jamy ustnej stopnia ≥ 2</li> <li>uprzednia radioterapia, która obejmuje do ≥ 40% szpiku kostnego</li> <li>aktywna infekcja</li> <li>przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>nadwrażliwość stopnia ≥3 na DOC lub polisorb-80</li> <li>niekontrolowana choroba o ciężkim nasileniu lub stan chorobowy</li> </ul>
<i>Pezaro 2014</i>	Royal Marsden NIHR Biomedical	1 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>przyjęcie co najmniej 1 dawki KAB</li> </ul>	b/d

Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Research Centre			
<i>Angelergues 2014</i>	Sanofi-Aventis	9 (Francja, Turcja)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>zastosowanie min. 2 cykli KAB</li> <li>czas obserwacji min. 6 miesięcy (za wyjątkiem chorych u których wcześniej odnotowano zgon)</li> </ul>	b/d
<i>Buonerba 2013</i>	b/d	2 (Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>stan sprawności wg ECOG 0; 2</li> <li>w przypadku choroby mierzalnej, progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC</li> <li>w przypadku choroby niemierzalnej, rosnące PSA w surowicy (co najmniej dwa kolejne wzrosty w stosunku do wartość odniesienia mierzona w odstępie co najmniej 1 tygodnia) lub pojawienie się co najmniej jednej nowej widocznej zmiany na skanach kości</li> <li>kastracyjny poziom testosteronu</li> <li>odpowiednie funkcje szpiku kostnego, wątroby i nerek</li> <li>brak zastosowania radioterapii do <math>\geq 40\%</math> szpiku kostnego</li> <li>brak historii nadwrażliwości o ciężkim nasileniu na DOC lub polisorb-80</li> <li>brak przerzutów do mózgu lub zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>brak neuropatii obwodowej o ciężkim nasileniu</li> <li>brak niekontrolowanej choroby lub poważnych schorzeń</li> </ul>	b/d
<b>Badania eksperymentalne</b>				
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>	Sanofi	b/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie mCRPC</li> <li>ECOG <math>\leq 1</math></li> <li>przyjmowanie KAB po terapii DOC</li> <li>progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC</li> <li>odpowiednie funkcje nerek, wątroby wymagający leczenia</li> <li>przerzuty do mózgu</li> <li>nadwrażliwość na kortykosteroidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne, istotne zaburzenie kliniczne</li> <li>wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna lub celiakia (czynna lub przebyta)</li> </ul> <p style="text-align: center;">stomia</p>

Badanie	Sponsor	Liczba ośrodków	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>CARD</i> (de Wit 2019, Fizazi 2020)	Sanofi	62 (13 krajów europejskich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony histologiczne mCRPC</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG 0-2</li> <li>progresja choroby w czasie 12 mies. leczenia ABI/ENZ (przed lub po terapii DOC)</li> <li>kastracyjny poziom PSA w surowicy (&lt;0,5 ng/ml)</li> <li>wcześniejsze leczenie <math>\geq 3</math> cyklami DOC</li> <li>potwierdzona progresja choroby (na podstawie RECIST 1.1) lub <math>\geq 2</math> nowe zmiany kostne lub wzrost poziomu PSA</li> </ul>	b/d
<i>TROPIC</i> (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)	Sanofi	146 (26 krajów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG 0-2</li> <li>u chorych z chorobą mierzalną, udokumentowana progresja choroby wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych z <math>\geq 1</math> zmianą przerzutową trzewną lub do tkanki miękkiej</li> <li>u chorych z chorobą niemierzalną, zanotowane <math>\geq 2</math> kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy, w stosunku do wartości referencyjnej mierzonej w odstępie <math>\geq 1</math> tyg. lub pojawienie się <math>\geq 1</math> nowej zmiany wykazanej radiograficznie</li> <li>kastracyjny poziom testosteronu po zastosowaniu kastracji hormonalnej i/lub chirurgicznej</li> <li>odpowiednia czynność hematologiczna, wątrobowa, nerkowa i sercowa oraz frakcja wyrzutowa lewej komory &gt; 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania mitoksantronu, radioterapii obejmującej do <math>\geq 40\%</math> szpiku kostnego lub terapii przeciwnowotworowej (inne niż analogi LHRH)</li> <li>aktywna neuropatia obwodowa lub zapalenie jamy ustnej <math>\geq 2</math>. stopnia</li> <li>inna poważna choroba (w tym rak wtórny)</li> <li>nadwrażliwość na leki zawierające polisorbát-80 lub prednizonu</li> </ul>

### 3.8.2.4. Charakterystyka chorych

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część I**

Badanie	Grupa terapeutyczna	Liczba chorych	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Ocena w skali Gleasona, n (%)		Ocena w skali ECOG, n (%)		
				≤7	≥8	0 lub 1	2	≥2
<b>Badanie obserwacyjne</b>								
<i>Miyake 2021</i>	ART → DOC → KAB	81	69,8 (55; 82)	15 (18,5)	66 (81,5)	68 (84,0)	b/d	13 (16,0)
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	DOC → KAB	398	68 (44; 91)	125 (31,4)	220 (55,3)	255 (64,1) <sup>13</sup>	37 (9,3) <sup>13</sup>	b/d
	DOC → ART	701	70 (46; 90)	250 (35,7)	337 (48,1)	534 (76,2) <sup>13</sup>	42 (6,0) <sup>13</sup>	b/d
	DOC → ART → KAB	512	70 (46; 89)	196 (44,9)	241 (55,1)	360 (85,1) <sup>14</sup>	63 (14,9) <sup>14</sup>	b/d
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	DOC → KAB	189	69 (47; 87)	71 (37,6)	107 (56,6)	177 (93,7)	b/d	12 (6,3)
<i>Conteduca 2019</i>	KAB <sup>15</sup>	155	70 (43; 87)	33 (21,3)	107 (69,0)	118 (84,3)/N=140	22 (15,7)/N=140	b/d
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	DOC → KAB	44	69,7 (51,4; 84,4)	19 (46,3)/N=41	22 (53,7)/N=41	31 (77,6)/N=40	b/d	9 (22,6)/N=40
	DOC → ABI	100	73,9 (50,9; 89,6)	54 (58,7)/N=92	38 (41,3)/N=92	68 (86,1)/N=79	b/d	11 (13,9)/N=79
<i>Angelergues 2018</i>	DOC → KAB	267	67,0 (39; 83)	b/d	147 (55,1)	b/d	b/d	36 (13,5)
	DOC → ART → KAB	183	65,0 (48; 79)	b/d	93 (51,0)	b/d	b/d	4 (2,2)

<sup>13</sup> Dane zebrane w czasie I linii leczenia DOC

<sup>14</sup> Dane zebrane w czasie II linii leczenia

<sup>15</sup> W badaniu *Conteduca 2019* przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych włączonych do badania, bez wyszczególnienia charakterystyki dla poszczególnych sekwencji leczenia

Badanie	Grupa terapeutyczna	Liczba chorych	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Ocena w skali Gleasona, n (%)		Ocena w skali ECOG, n (%)		
				≤7	≥8	0 lub 1	2	≥2
	DOC → KAB → ART	124	65,0 (45; 87)	b/d	81 (65,3)	b/d	b/d	4 (3,2)
Delanoy 2018	DOC → KAB → ART	158	68	b/d	87 (63,5) /N=137	b/d	4 (4,2)/95	b/d
	DOC → ART → KAB	456	66	b/d	198(50,0)/N=396	b/d	17 (5,1)/N=332	b/d
	ART → DOC → KAB	55	68	b/d	26(50,0)/N=52	b/d	3 (7,5)/N=40	b/d
Cicero 2017	DOC → KAB	30	68 (48; 85)	18 (60,0) (Gleason=7)	10 (33,3)	28 (93,3)	2 (6,7)	b/d
Kongsted 2016	DOC → KAB	28	72 (63; 83)	9 (37,5)/N=24	15 (62,5)/N=24	22 (84,6)/N=26	4 (15,4)/N=26	b/d
	DOC → ART → KAB	66	68 (52; 84)	15 (23,4)/N=64	49 (76,6)/N=64	59 (95,2)/62	3 (4,8)/62	b/d
Al Nakouzi 2015	DOC → ABI → KAB	79	69 (48; 87)	b/d	b/d	47 (59,5)	b/d	30 (38,0)/N=77
Caffo 2015	Wszyscy chorzy włączeni do badania	260	71 (IQR: 66; 76)	88 (33,8)	149 (57,3)	183 (70,4)	72 (27,7)	b/d
Gunduz 2015		56	67 (48; 85)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Sonpavde 2015a	DOC → KAB	54	72,5 (39; 88)	15 (46,9)/N=32	17 (53,1)/N=32	b/d	b/d	b/d
	DOC → ABI	183	73 (49; 94)	56 (41,8)/N=132	78 (58,2)/N=134	b/d	b/d	b/d
	DOC → ABI → KAB	36	68 (51; 89)	7 (26,9)/N=26	19 (73,1)/N=26	b/d	b/d	b/d
Wissing 2015	DOC → ABI → KAB	69	69,8 (52; 88)	b/d	34 (55,7)/N=61	58 (84,1)	b/d	11 (15,9)
Houts 2014	DOC → KAB	60	70	b/d <sup>16</sup>		b/d <sup>17</sup>		

<sup>16</sup> Autorzy nie określili liczby chorych, wskazali jednak, że mediana oceny w skali Gleasona wyniosła 8.

<sup>17</sup> Nie podano liczby chorych, jednak wskazano że u 8 (13,3%) stan sprawności wskazuje na upośledzenie funkcjonowania.

Badanie	Grupa terapeutyczna	Liczba chorych	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Ocena w skali Gleasona, n (%)		Ocena w skali ECOG, n (%)		
				≤7	≥8	0 lub 1	2	≥2
	<b>DOC → ABI</b>	71	71	b/d <sup>16</sup>		b/d <sup>18</sup>		
<i>Lee 2014</i>	<b>DOC → KAB</b>	26	66,5 (53; 82)	1 (3,8)	24 (92,3)	21 (80,8)	5 (19,2)	b/d
<i>Pezaro 2014</i>	<b>DOC → ART → KAB</b>	37	69,7	b/d <sup>19</sup>	b/d <sup>19</sup>	31 (83,8)	4 (10,8)	b/d
<i>Angelergues 2014</i>	<b>DOC → KAB</b>	125	67 (39; 91)	59 (47,2)	61 (48,8)	100 (80,0)	b/d	b/d
<i>Buonerba 2013</i>	<b>DOC → KAB</b>	47	66,7 <sup>20</sup>	27 (57,4)	20 (42,6)	42 (89,4)	4 (8,5)	b/d
<b>Badania eksperymentalne</b>								
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>	<b>DOC → KAB</b>	70	68 (49; 82)	b/d	b/d	69 (98,6)	b/d	b/d
	<b>DOC → ART → KAB</b>	44	69 (53; 83)	b/d	b/d	43 (97,7)	b/d	b/d
<i>CARD (de Wit 2019, Fizazi 2020)</i>	<b>DOC, ART → KAB</b>	129	70,0 (46; 85)	b/d	73 (56,6)	123 (95,3)	6 (4,7)	6 (4,7)
	<b>DOC, ART → ART</b>	126	71,0 (45; 88)	b/d	81 (64,3)	119 (94,4)	7 (5,6)	7 (5,6)
<i>TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)</i>	<b>DOC → KAB</b>	378	68 (62; 73)	b/d	b/d	350 (92,6)	b/d	b/d
	<b>DOC → MIT</b>	377	67 (61; 72)	b/d	b/d	344 (91,2)	b/d	b/d

<sup>18</sup> Nie podano liczby chorych, jednak wskazano że u 12 (16,9%) stan sprawności wskazuje na upośledzenie funkcjonowania.

<sup>19</sup> Autorzy nie określili liczby chorych, wskazali jednak, że mediana oceny w skali Gleasona w momencie rozpoznania wyniosła 8

<sup>20</sup> Średnia

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część II**

Badanie	Grupa terapeutyczna	Miejsce przerzutów, n (%)			Stężenie PSA, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [jedn.]
		Kości	Organy trzewne	Węzły chłonne		
Badanie obserwacyjne						
<i>Miyake 2021</i>	ART → DOC → KAB	81 (100,0)	15 (18,5)	34 (42,0)	78,3 (6,4; 701,3) [ng/ml]	11,9 (7,3; 14,7) [g/dl]
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	DOC → KAB	b/d	63 (15,8) <sup>21</sup>	b/d	131 (0,3; 9 079) [IU/l]	12,2 (8,4; 18,8) [g/dl]
	DOC → ART	b/d	88 (12,6) <sup>21</sup>	b/d	75 (0,01; 8 707) [IU/l]	12,2 (7,2; 17,3) [g/dl]
	DOC → ART → KAB	b/d	73 (14,3) <sup>22</sup>	b/d	135,5 (0,01; 9 514) [IU/l]	12 (5,2; 16,1) [g/dl]
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	DOC → KAB	165 (87,3)	42 (22,2)	65 (34,4)	b/d	b/d
<i>Conteduca 2019</i>	KAB <sup>23</sup>	145 (93,5)	30 (19,5)/N=154	82 (52,9)	80 (0,1; 5 000) [mg/l]	b/d <sup>24</sup>
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	DOC → KAB	40 (90,9)	9 (20,5)	b/d	74,6 (0,9; 3 846,0) [ng/ml] /N=43	b/d <sup>25</sup>
	DOC → ABI	76 (76,0)	24 (24,0)	b/d	42,8 (1,2; 3 222,0) [ng/ml] /N=99	b/d <sup>26</sup>

Zakresy przedstawione w tabeli odpowiadają min, max. Jeśli autorzy przedstawili IQR opisano w tabeli.

<sup>21</sup> Dane zebrane w czasie I linii leczenia

<sup>22</sup> Dane zebrane w czasie II linii leczenia

<sup>23</sup> W badaniu *Conteduca 2019* przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych włączonych do badania, bez wyszczególnienia charakterystyki dla poszczególnych sekwencji leczenia.

<sup>24</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze stężeniem hemoglobiny  $\geq 12,5$  g/l – 73 (47,1%) oraz ze stężeniem  $< 12,5$  g/l 82 (52,9%).

<sup>25</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych z niedokrwistością – 15 (34,1%)/N=44

<sup>26</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych z niedokrwistością – 16 (16,5%)/N=97

Badanie	Grupa terapeutyczna	Miejsce przerzutów, n (%)			Stężenie PSA, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [jedn.]
		Kości	Organy trzewne	Węzły chłonne		
Angelergues 2018	DOC → KAB	334 (73,4)	33 (12,4)	105 (39,3)	39 [ng/ml]	b/d
	DOC → ART → KAB	126 (69,0)	86 (4,7)	54 (29,5)	20 [ng/ml]	b/d
	DOC → KAB → ART	124 (72,6)	9 (7,3)	38 (30,6)	31,0 [ng/ml]	b/d
Delanoy 2018	DOC → KAB → ART	123 (81,5)/151	15 (9,9)/N=151	63 (41,7)/151	48,4 [ng/ml]	b/d
	DOC → ART → KAB	355 (80,3)/N=442	36 (8,1)/N=442	180 (40,7)/442	55,4 [ng/ml]	b/d
	ART → DOC → KAB	43 (78,2)/55	3 (5,5)/N=55	25 (45,5)/55	34,0 [ng/ml]	b/d
Cicero 2017	DOC → KAB	18 (60,0) <sup>27</sup>		10 (33,3)	118 (1,2; 2 057) [ng/ml]	b/d
Kongsted 2016	DOC → KAB	28 (100,00)	b/d	b/d	308,0 (IQR: 98; 488) [ng/ml]	12,1 (IQR: 8,1; 15,3) [g/dl]
	DOC → ART → KAB	63 (95,5)	b/d	b/d	177,0 (IQR: 57; 556) [ng/ml]	12,1 (IQR: 8,2; 15,5) [g/dl]
Al Nakouzi 2015	DOC → ABI → KAB	56 (70,9)	11 (13,9)	b/d	307 (1; 9 150) [ng/ml]	10,0 (8; 14) [g/dl]
Caffo 2015	Wszyscy chorzy włączeni do badania	231 (88,8)	51 (19,6)	146 (56,2)	145 (35; 429) [ng/ml]	11,6 (IQR: 10,5; 12,5)
Gunduz 2015		40 (71,4)	2 (3,6)	b/d	125 (6; 3 154) [ng/ml]	b/d
Sonpavde 2015a	DOC → KAB	49 (90,7)	3 (5,6)	15 (27,8)	159,7 (3,6; 8 250) [ng/ml] /N=52	11 (3,6; 15,6) [g/dl] /N=51
	DOC → ABI	160 (87,4)	13 (7,1)	54 (29,5)	57,0 (0,09; 6323) [ng/ml] /N=176	11,6 (8,1; 19,1) [g/dl] /N=178
	DOC → ABI → KAB	34 (94,4)	3 (8,3)	14 (38,9)	76,7 (0,8; 1116) [ng/ml]	12,0 (7,3; 17,5) [g/dl] /N=35

Zakresy przedstawione w tabeli odpowiadają min, max. Jeśli autorzy przedstawili IQR opisano w tabeli.

<sup>27</sup> W badaniu podano liczbę chorych z przerzutami do kości i organów trzewnych



Badanie	Grupa terapeutyczna	Miejsce przerzutów, n (%)			Stężenie PSA, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [jedn.]
		Kości	Organy trzewne	Węzły chłonne		
<i>Wissing 2015</i>	DOC → ABI → KAB	b/d	b/d	b/d	130 (IQR: 50–293) [ng/ml]	b/d
<i>Houts 2014</i>	DOC → KAB	57 (95,0)	b/d	b/d	221,00 [ng/ml]	11,1 [g/dl]
	DOC → ABI	61 (85,9)	b/d	b/d	82,00 [ng/ml]	11,3 [g/dl]
<i>Lee 2014</i>	DOC → KAB	11 (42,3)	18 (69,2)	b/d	95,3 (IQR: 9,1; 297,7) [ng/ml]	b/d
<i>Pezaro 2014</i>	DOC → ART → KAB	32 (86,5)	13 (35,1)	20 (54,1)	717 [µg/l]	10,9 (130; 170) <sup>28</sup> [g/l]
<i>Angelergues 2014</i>	DOC → KAB	114 (91,2)	18 (14,4)	65 (52,0)	b/d	b/d
<i>Buonerba 2013</i>	DOC → KAB	b/d	11 (23,4)	b/d	120 (4; 786) [ng/ml]	b/d
<b>Badania eksperymentalne</b>						
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>	DOC → KAB	b/d	b/d	b/d	154 (12,5; 4172) [ng/ml]	8 (5; 9) [mmol/l]
	DOC → ART → KAB	b/d	b/d	b/d	210 (15; 5 000) [ng/ml]	8 (6; 10) [mmol/l]
<i>CARD (de Wit 2019, Fizazi 2020)</i>	DOC, ART → KAB	b/d	b/d	b/d	62,0 (1,1; 150 00,0) [ng/ml]	121,0 (91; 170) [g/l]
	DOC, ART → ART	b/d	b/d	b/d	60,5 (1,5; 2 868,0) [ng/ml]	122,0 (82; 162) [g/l]
<i>TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)</i>	DOC → KAB	303 (80,2)	94 (24,9)	b/d	143,9 (51,1; 416,0) [µg/l] /N=371	b/d
	DOC → MIT	328 (87,0)	94 (24,9)	b/d	127,5 (44,0; 419,0) [µg/l] /N=370	b/d

Zakresy przedstawione w tabeli odpowiadają min, max. Jeśli autorzy przedstawili IQR opisano w tabeli.

<sup>28</sup> Zakres normalny

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część III**

Badanie	Grupa terapeutyczna	Stężenie LDH, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie ALP, mediana (zakres) [jedn.]	Liczba wcześniejszych cykli leczenia DOC, mediana (zakres) [jedn.]
<b>Badanie obserwacyjne</b>				
<i>Miyake 2021</i>	<b>ART → DOC → KAB</b>	297,5 (181,4; 467,3) [IU/dl]	412,9 (160,4; 2274,3) [IU/dl]	b/d
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	<b>DOC → KAB</b>	277 (126; 20 000) [IU/l]	134 (33; 2107) [IU/l]	b/d
	<b>DOC → ART</b>	264,5 (88; 1982) [IU/l]	116 (23; 2144) [IU/l]	b/d
	<b>DOC → ART → KAB</b>	306,5 (100; 2 926) [IU/l]	178 (27; 2 206) [IU/l]	b/d
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	<b>DOC → KAB</b>	b/d	b/d	6 (IQR: 5; 10)
<i>Conteduca 2019</i>	<b>KAB<sup>29</sup></b>	b/d <sup>30</sup>	b/d <sup>31</sup>	b/d
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	<b>DOC → KAB</b>	b/d <sup>32</sup>	b/d <sup>33</sup>	6
	<b>DOC → ABI</b>	b/d <sup>34</sup>	b/d <sup>35</sup>	6
	<b>DOC → KAB</b>	b/d	b/d	7 (1; 25)

Zakresy przedstawione w tabeli odpowiadają min, max. Jeśli autorzy przedstawili IQR opisano w tabeli.

<sup>29</sup> W badaniu *Conteduca 2019* przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych włączonych do badania, bez wyszczególnienia charakterystyki dla poszczególnych sekwencji leczenia.

<sup>30</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze stężeniem LDH <225 U/l 52 (42,6%)/N=122 oraz ze stężeniem ≥225 U/l 70 (57,4%)/N=122

<sup>31</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze stężeniem ALP 129 U/l 49 (41,2%)/N=119 oraz ze stężeniem 129a U/l 70 (58,8%)/N=119

<sup>32</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze zwiększonym stężeniem LDH – 31 (79,5%)/N=39

<sup>33</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze zwiększonym stężeniem ALP – 24 (58,5%)/N=41

<sup>34</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze zwiększonym stężeniem LDH – 45 (52,9%)/N=85

<sup>35</sup> W badaniu przedstawiono liczbę chorych ze zwiększonym stężeniem ALP – 32 (34,4%)/N=93

Badanie	Grupa terapeutyczna	Stężenie LDH, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie ALP, mediana (zakres) [jedn.]	Liczba wcześniejszych cykli leczenia DOC, mediana (zakres) [jedn.]
<i>Angelergues 2018</i>	DOC → ART → KAB	b/d	b/d	6 (1; 18)
	DOC → KAB → ART	b/d	b/d	7 (1; 30)
<i>Delanoy 2018</i>	DOC → KAB → ART	b/d	b/d	6 (1; 16)
	DOC → ART → KAB	b/d	b/d	6,0 (1; 28)
	ART → DOC → KAB	b/d	b/d	6 (2; 17)
<i>Cicero 2017</i>	DOC → KAB	b/d	b/d	b/d
<i>Kongsted 2016</i>	DOC → KAB	230 (IQR: 199; 270) [U/l]	158 (IQR: 103; 317) [U/l]	8 (5; 21)
	DOC → ART → KAB	222 (IQR: 191; 306) [U/l] /N=65	152 (IQR: 70; 243) [U/l]	8 (3; 10)
<i>Al Nakouzi 2015</i>	DOC → ABI → KAB	358 (155; 2058) [U/l]	200 (32; 1 740) [U/l]	8 (3; 15)
<i>Caffo 2015</i>	Wszyscy chorzy włączeni do badania	350 (IQR: 221; 434) [IU/l]	180 (IQR: 104; 289) [IU/l]	b/d
<i>Gunduz 2015</i>		b/d	b/d	b/d
<i>Sonpavde 2015a</i>	DOC → KAB	234,5 (161; 358) [U/l] /N=12	113 (31; 1 649) [U/l] /N=51	6,5 (2; 19)
	DOC → ABI	201 (4; 718) [U/l] /N=60	99 (3,78; 2 495) [U/l] /N=179	6 (1; 45)
	DOC → ABI → KAB	226 (176; 363) [U/l] /N=13	101 (44; 914) [U/l] /N=45	6,5 (2; 32)
<i>Wissing 2015</i>	DOC → ABI → KAB	b/d	b/d	9 (2; 33)
<i>Houts 2014</i>	DOC → KAB	b/d	b/d	b/d
	DOC → ABI	b/d	b/d	b/d

Badanie	Grupa terapeutyczna	Stężenie LDH, mediana (zakres) [jedn.]	Stężenie ALP, mediana (zakres) [jedn.]	Liczba wcześniejszych cykli leczenia DOC, mediana (zakres) [jedn.]
Lee 2014	DOC → KAB	b/d <sup>36</sup>	b/d	6 (2; 33)
Pezaro 2014	DOC → ART → KAB	217 (98; 192) <sup>37</sup> [U/l]	150 (24; 110) <sup>37</sup> [U/l]	9
Angelergues 2014	DOC → KAB	b/d	b/d	9 (3; 34)
Buonerba 2013	DOC → KAB	b/d	b/d	9
<b>Badania eksperymentalne</b>				
CABARESC (van Soest 2015)	DOC → KAB	273 (38; 1 843) [brak jednostki]	126 (43; 1 023) [IU/l]	b/d
	DOC → ART → KAB	287 (90; 724) [brak jednostki]	124 (50; 907) [IU/l]	b/d
CARD (de Wit 2019, Fizazi 2020)	DOC, ART → KAB	248,0 (135; 2 753) [IU/l]	132,5 (41; 2 275) [IU/l]	b/d
	DOC, ART → ART	251,0 (50; 3 374) [IU/l]	122,0 (35; 1 980) [IU/l]	b/d
TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)	DOC → KAB	b/d	b/d	b/d
	DOC → MIT	b/d	b/d	b/d

Zakresy przedstawione w tabeli odpowiadają min, max. Jeśli autorzy przedstawili IQR opisano w tabeli.

<sup>36</sup> W badaniu przedstawiono informację, że u 80% chorych raportowano podwyższone stężenie LDH

<sup>37</sup> Zakres normalny

### 3.8.2.5. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy – ekspozycja na leczenie**

Badanie	Grupa terapeutyczna	Czas ekspozycji na leczenie KAB/ART
Badanie obserwacyjne		
<i>Miyake 2021</i>	ART → DOC → KAB	b/d
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	DOC → KAB	b/d
	DOC → ART	b/d
	DOC → ART → KAB	b/d
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (zakres: 1; 24)
<i>Conteduca 2019</i>	KAB <sup>38</sup>	b/d
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	DOC → KAB	b/d
	DOC → ABI	b/d
<i>Angelergues 2018</i>	DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (2; 22)
	DOC → ART → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (2; 27)
	DOC → KAB → ART	Mediana czasu trwania leczenia ART: 4,4 (0,6; 27,8) [mies.]
<i>Delanoy 2018</i>	DOC → KAB → ART	Mediana czasu trwania leczenia ART: 4,8 (0,4; 34,5) [mies.]
	DOC → ART → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (1; 22)
	ART → DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 4 (1; 15)
<i>Cicero 2017</i>	DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 8 (2; 14)
<i>Kongsted 2016</i>	DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (3; 6)
	DOC → ART → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 5 (1;12)
<i>Al Nakouzi 2015</i>	DOC → ABI → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 6 (1; 15)
<i>Caffo 2015</i>	Wszyscy chorzy włączeni do badania	b/d
<i>Gunduz 2015</i>		b/d
<i>Sonpavde 2015a</i>	DOC → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 5 (1; 20)
	DOC → ABI	b/d
	DOC → ABI → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 4 (1; 17)
<i>Wissing 2015</i>	DOC → ABI → KAB	Mediana liczby cykli KAB: 4 (1; 10)

<sup>38</sup> W badaniu *Conteduca 2019* przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych włączonych do badania, bez wyszczególnienia charakterystyki dla poszczególnych sekwencji leczenia.

<b>Badanie</b>	<b>Grupa terapeutyczna</b>	<b>Czas ekspozycji na leczenie KAB/ART</b>
<i>Houts 2014</i>	<b>DOC → KAB</b>	b/d
	<b>DOC → ABI</b>	b/d
<i>Lee 2014</i>	<b>DOC → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 5 (1; 23)
<i>Pezaro 2014</i>	<b>DOC → ART → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 6
<i>Angelergues 2014</i>	<b>DOC → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 6 (2; 14)
<i>Buonerba 2013</i>	<b>DOC → KAB</b>	b/d
<b>Badania eksperymentalne</b>		
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>	<b>DOC → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 5
	<b>DOC → ART → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 6
<i>CARD (de Wit 2019, Fizazi 2020)</i>	<b>DOC, ART → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 7,0 (1,0; 29,0)
	<b>DOC, ART → ART</b>	Mediana liczby cykli ART: 4,0 (1,0; 45,0)
<i>TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a)</i>	<b>DOC → KAB</b>	Mediana liczby cykli KAB: 6 (3; 10)
	<b>DOC → MIT</b>	Mediana liczby cykli MIT: 4 (2; 7)

### 3.8.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *TROPIC* i *CARD* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 17.7.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu *TROPIC* i *CARD* w każdej z ocenianych domen oceniano jako niskie.

W poniższym rozdziale przedstawiono również poglądowo ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu *CABARESC*. Należy jednak zauważyć, że w analizie przedstawiono wyniki opublikowane dla części chorych z badania *CABARESC*, którzy zakończyli leczenie między grudniem 2011 a majem 2014. Wyniki uwzględnione z publikacji *van Soest 2015* dla kohorty spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy nie odpowiadają pierwotnym grupom, do których chorzy byli randomizowani (kabazytaksel vs kabazytaksel + budezonid). W związku z powyższym nie można odnieść oceny błędu systematycznego w badaniu *CABARESC* do wyników szczególnej kohorty chorych z badania, która została opisana w raporcie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *TROPIC* i *CARD* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>TROPIC</i>	Badanie <i>CARD</i>
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	<p>Chorzy zostali zrandomizowani do grup KAB i MIT w stosunku 1:1.</p> <p>Randomizację stratyfikowano wg następujących czynników: mierzalność choroby (mierzalna vs niemierzalna) oraz wynik wg ECOG (0-1 vs 2).</p> <p>Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych oraz generowanego komputerowo harmonogramu losowej alokacji. Aby uniknąć niezrównoważenia przydziału leczenia w ośrodku, zastosowano dynamiczną metodę alokacji.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Chorzy zostali zrandomizowani do grup KAB i ART w stosunku 1:1.</p> <p>Randomizację stratyfikowano wg następujących czynników: wynik wg ECOG (0-1 vs 2), czas do progresji choroby (<math>\leq 6</math> mies. vs <math>&gt;6</math> do 12 mies.) oraz wcześniejsze leczenie ART (przed DOC vs po DOC).</p> <p>Randomizację i przydział chorych przeprowadzano centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sieciowej (IVRS/IWRS).</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji	<p>Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych oraz</p>	<p>Randomizację i przydział chorych przeprowadzano centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi</p>

Domena	Badanie <i>TROPIC</i>	Badanie <i>CARD</i>
(ang. <i>allocation concealment</i> )	generowanego komputerowo harmonogramu losowej alokacji. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	głosowej/sieciowej (IVRS/IWRS). <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy i badacz nie byli zaślepieni, przy czym zespół badawczy analizujący dane z badania był zaślepiony. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu oceniano obiektywne punkty końcowe, które nie są podatne na osobistą interpretację, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Chorzy i badacz nie byli zaślepieni. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu oceniano obiektywne punkty końcowe, które nie są podatne na osobistą interpretację, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Zespół badawczy analizujący dane z badania był zaślepiony. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu oceniano obiektywne punkty końcowe, które nie są podatne w dużym stopniu na osobistą interpretację, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Biorąc pod uwagę, iż w badaniu oceniano obiektywne punkty końcowe, które nie są podatne w dużym stopniu na osobistą interpretację, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Nie stwierdzono. <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.



**Tabela 9.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CABARESC**

Domena	CABARESC <sup>39</sup>
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	<p>Chorzy zostali zrandomizowani do grup KAB + budezonid vs KAB w stosunku 1:1.</p> <p>Randomizację stratyfikowano wg następujących czynników: wiek (<math>\geq 65</math> vs <math>&lt;65</math> r.ż.), ośrodek rekrutacji, poprzednia radioterapia pęcherza lub miednicy (tak vs. nie).</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	<p>Randomizację i przydział chorych przeprowadzano centralnie.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>	
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Chorzy i badacz nie byli zaślepieni. W badaniu oceniono farmakokinetyczne działanie budezonidu na ekspozycję na kabazytaksel, częstość występowania biegunki, częstość występowania hospitalizacji z powodu biegunki oraz poziom PSA. Część wyników dotycząca wypróżniania była zbierana na podstawie dzienniczków wypełnianych przez chorych.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niejasne ryzyko błędu</p>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>	
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Chorzy i badacz nie byli zaślepieni. W badaniu oceniono farmakokinetyczne działanie budezonidu na ekspozycję na kabazytaksel, częstość występowania biegunki, częstość występowania hospitalizacji z powodu biegunki oraz poziom PSA. Część wyników dotycząca wypróżniania była zbierana na podstawie dzienniczków wypełnianych przez chorych.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niejasne ryzyko błędu</p>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>	
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Utrata chorych z badania została przedstawiona.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>	
Wybiórcze raportowanie	<p>Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>	
Inne źródła błędów	<p>Nie stwierdzono.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>

<sup>39</sup> Na podstawie *Nieuweboer 2017*



---

### 3.8.4. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.10.

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

**Tabela 10.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>	<i>Miyake 2021</i>	Brak definicji.	Im dłuższa mediana OS tym wyższa skuteczność leczenia.	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. Stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].
	<i>CARD</i>	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>CAPRISTANA</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>Conteduca 2019</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub utraty chorego z okresu obserwacji.		
	<i>CAPRO</i>	OS definiowano jako czas od włączenia do badania (wizyty początkowej) do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>Angelergues 2018</i>	W celu oceny wpływu sekwencji leczenia na wyniki kliniczne w badaniu mierzono medianę OS od rozpoczęcia leczenia mCRPC, od rozpoczęcia leczenia DOC oraz od rozpoczęcia leczenia KAB.		
	<i>Cicero 2017</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty ostatniej obserwacji, zgonu lub daty ostatniego dnia obserwacji pod kątem OS.		
	<i>Kongsted 2016</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>Al Nakouzi 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub ostatniej daty obserwacji.		
	<i>Caffo 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu.		
<i>Sonpavde 2015a</i>	OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia II linii do wystąpienia zgonu lub daty cenzury danych jeśli u chorego nie odnotowano zgonu.			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CABARESC	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpieniu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>Angelergues 2014</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu.		
	<i>Lee 2014</i>	Brak definicji OS.		
	<i>Pezaro 2014</i>	OS oszacowano na podstawie nomogramu <i>Armstronga</i> dla mężczyzn z CRPC, u których zastosowano chemioterapię [Armstrong 2007].		
	<i>Buonerba 2013</i>	OS mierzono od daty włączenia chorego do badania do wystąpienia zgonu.		
	TROPIC	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu.		
	<i>Delanoy 2018</i>	OS mierzono od rozpoczęcia leczenia I, II lub III linii leczenia wydłużającego życie (DOC, ART lub KAB) do wystąpienia zgonu dla każdej z analizowanych sekwencji leczenia.		
	<i>Wissing 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia II linii do wystąpienia zgonu lub daty cenzury, niezależnie od terapii stosowanych w dalszej linii.		
	<i>Houts 2014</i>	Brak definicji OS.		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	<i>Miyake 2021</i>	W badaniu oceniano biochemiczną progresję choroby (PFS-PSA).	Im dłuższa mediana PFS tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniach dotyczących mCRPC PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny OS.  Stosowanie PFS w mCRPC może wiązać się z pewnymi ograniczeniami, w tym zmiennością definicji stosowanej do określenia progresji, błędem pomiaru, błędem obserwatora, harmonogramem
	CASTOR	Progresję zdefiniowano jako wystąpienie klinicznej lub radiologicznej lub biochemicznej progresji choroby lub zgonu.		
	CARD	W badaniu przedstawiono wyniki dla PFS określonego na podstawie metody obrazowania (ang. <i>Imaging-Based PFS</i> ), który definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji nowotworu wg kryteriów		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>RECIST, progresji zmian w obrębie kości wg kryteriów PCWG2 lub zgonu.</p> <p>Dodatkowo (drugorzędowy punkt końcowy) przedstawiono PFS zdefiniowany jak czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek udokumentowanego zdarzenia spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja radiologiczna nowotworu wg kryteriów RECIST oraz PCWG2;</li> <li>• progresja objawów;</li> <li>• progresja bólu;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>		<p>oceny oraz brakującymi lub niekompletnymi danymi [Garcia 2014].</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5) [Ocana 2011].</p>
	<i>CAPRISTANA</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresję choroby definiowano jako progresję guza lub progresję kliniczną lub wzrost PSA w czasie lub po leczeniu kabazytakselem.</p>		
	<i>Conteduca 2019</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze lub czas do ostatniej oceny guza.</p> <p>Progresję radiologiczną choroby oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1.</p>		
	<i>CAPRO</i>	<p>W badaniu przedstawiono wyniki dla 2 różnie zdefiniowanych progresji tj. (1) progresja kliniczna lub radiologiczna oraz (2) biochemiczna, które były różnie zdefiniowane w zależności od ośrodka.</p>		
	<i>Angelergues 2018</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznej i/lub klinicznej progresji choroby (progresji objawów) lub zgonu</p>		
	<i>Cicero 2017</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Nie określono jakie rodzaje progresji składały się na PFS, przy czym opisano, że u chorych wykonywano TK klatki piersiowej i jamy brzusznej średnio co 6 mies., za każdym razem na początku badania oraz za każdym razem gdy odnotowano wzrost PSA lub objawy progresji klinicznej (nowe miejsca objęte bólem), a następnie co 12 mies.		
	<i>Kongsted 2016</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia progresji choroby (radiologicznej, PSA i/lub klinicznej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	<i>Al Nakouzi 2015</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby (PSA lub radiologicznej) lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze.		
	<i>Caffo 2015</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby, którą definiowano zgodnie z kryteriami PCWG2. Nie określono jakie rodzaje progresji składały się na PFS, przy czym PCWG2 zaleca ocenę progresji radiologicznej, klinicznej i PSA.		
	<i>Gonduz 2015</i>	Progresję zdefiniowano jako wystąpienie radiologicznej lub biochemicznej progresji choroby lub zgonu.		
	<i>Sonpavde 2015a</i>	W badaniu przedstawiono parametr TTF, czyli czas do niepowodzenia terapii, który definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia danej linii (pierwszej – TTF1 lub drugiej TTF2) do zakończenia leczenia kolejnej linii lub wystąpienia zgonu, w zależności co wystąpiło pierwsze.		
	<i>CABARESC</i>	Przedstawiono informacje, że w badaniu oceniano PFS-PSA na podstawie kryteriów PCWG2. PCWG2 definiuje progresję PSA jako wzrost PSA o 25% powyżej najniższego (nadir) lub wyjściowego poziomu, w zależności od tego która wartość jest niższa oraz bezwzględny wzrost PSA o $2 \geq \text{ng/ml}$ .		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Angelergues 2014</i>	W badaniu oceniano radiologiczną i/lub kliniczną progresję choroby zgodnie z kryteriami PCWG2.		
	<i>Houts 2014</i>	Brak definicji PFS.		
	<i>Lee 2014</i>	<p>W badaniu oceniano czas do wystąpienia złożonej progresji. Złożoną progresję definiowano jako wystąpienie <math>\geq 1</math> progresji określonych wg kryteriów PCWG2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji PSA;</li> <li>• progresji w obrębie tkanek miękkich wg RECIST;</li> <li>• progresji określonej radiologicznie (zdefiniowanej jako pojawienie się <math>\geq 2</math> zmian związanych z rakiem prostaty);</li> <li>• zdarzenia kostnego (zdefiniowanego jako złamanie lub ból kości powodujący konieczność radioterapii lub zabiegu chirurgicznego);</li> <li>• progresji objawów (zdefiniowanej jako pogorszenie stanu sprawności wg ECOG i/lub nasilenie bólu).</li> </ul>		
	<i>Pezaro 2014</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji ocenianej na podstawie PSA, progresji nowotworu, progresji klinicznej lub zgonu.		
	<i>Buonerba 2013</i>	<p>PFS definiowano jako czas od włączenia chorego do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</p> <p>U chorego stwierdzano progresję choroby jeśli wystąpiła progresja radiologiczna oceniana na podstawie TK lub scyntygrafii kości lub jeśli wystąpiła jednocześnie progresja PSA i progresja bólu. Ww. progresje definiowano w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja PSA – wzrost o <math>\geq 25\%</math> powyżej nadir pod warunkiem, że bezwzględny wzrost PSA wyniósł <math>\geq 5</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> u chorych bez odpowiedzi PSA lub wzrost o <math>\geq 50\%</math> powyżej nadir u chorych z odpowiedzią PSA;</li> <li>• progresja bólu – wzrost PPI (mediana) o <math>\geq 1</math> pkt. względem wartości referencyjnej lub wzrost o <math>\geq 25\%</math> w średniej punktacji oceniającej zużycie leków</li> </ul>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przeciwbołowych lub konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja radiologiczna – progresja zmian mierzalnych oceniona na podstawie TK i kryteriów RECIST, progresja radiologiczna w obrębie kości określona na podstawie scyntygrafii kości i zdefiniowana jako pojawienie się <math>\geq 2</math> nowych zmian potwierdzonych podczas 2 kolejnych ocen.</li> </ul>		
	<i>TROPIC</i>	PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji PSA, progresji nowotworu, progresji bólu lub zgonu.		
	<i>Delaney 2018</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji radiologicznej choroby wg PCWG2 lub zgonu.</p> <p>Ocenę PFS zebrano na podstawie raportów z konsultacji oraz raportów radiologa.</p>		
	<i>Wissing 2015</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Progresję stwierdzano, gdy nastąpiła progresja PSA, progresja radiologiczna (określona na podstawie TK/MRI/RTG/scyntygrafii kości), progresja objawów (ból lub innych objawów klinicznych) i/lub zgon, zgodnie z kryteriami PCWG2.</p> <p>Wystąpienia jednej z ww. progresji kwalifikowało do wystąpienia zdarzenia PFS, za wyjątkiem progresji objawów. Progresja objawów bez progresji radiologicznej lub progresji PSA mogła być wynikiem subiektywnej oceny chorego, bez związku z progresją CRPC (chyba, że objawy były związane z dopasowaniem leczenia np. zwiększeniem dawki stosowanych leków przeciwbólowych czy przerwaniem leczenia).</p>		
Odpowiedź PSA	<i>Miyake 2021</i>	Odpowiedź PSA definiowano jako redukcję PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych.	Im wyższa częstość występowania	PSA jest biomarkerem służącym do diagnostyki, klasyfikacji ryzyka
	<i>CASTOR</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CARD		<p>odpowiedzi PSA tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Im dłuższy czas do wystąpienia progresji PSA tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>i monitorowania choroby [Tomioka 2014].</p> <p>Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o <math>\geq 50\%</math> względem wartości początkowych jest związane z redukcją ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].</p>
	CAPRISTANA			
	Conteduca 2019			
	CAPRO			
	Angelergues 2018			
	Cicero 2017			
	Kongsted 2016			
	Al Nakouzi 2015			
	Caffo 2015			
	Sonpavde 2015a			
	CABARESC			
	Angelergues 2014			
	Lee 2014			
	Pezaro 2014			
Buonerba 2013				
TROPIC				
Czas do wystąpienia progresji PSA	TROPIC	Progresję PSA definiowano jako wzrost o $\geq 25\%$ powyżej nadir pod warunkiem, że bezwzględny wzrost PSA wyniósł $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ u chorych bez odpowiedzi PSA lub wzrost o $\geq 50\%$ powyżej nadir u chorych z odpowiedzią PSA.		
Czas do wystąpienia progresji nowotworu	TROPIC	Czas do wystąpienia progresji nowotworu definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji nowotworu wg kryteriów RECIST.	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji nowotworu tym	Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</p>	<p>TROPIC CARD</p>	<p>Obiektywną odpowiedź na leczenie analizowano wśród chorych z chorobą mierzalną i obejmowała ona wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej wg kryteriów RECIST.</p>	<p>wyższa skuteczność leczenia. Im wyższa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płuzański 2014].</p>
<p>Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SSE)</p>	<p>CARD</p>	<p>Czas do wystąpienia pierwszego SSE zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego tj. wystąpienia złamania objawowego, zastosowania radioterapii w celu złagodzenia bólu kości, wystąpienia kompresji rdzenia kręgowego lub ortopedycznej interwencji chirurgicznej związanej z chorobą nowotworową.</p>	<p>Im dłuższy czas do wystąpienia SSE, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<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]. Powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, związane z pogorszeniem jakości życia i zwiększonymi kosztami leczenia dla chorego oraz systemu opieki 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</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				czasu przeżycia całkowitego (OS) między innymi w raku prostaty [Hussain 2019].
<b>Punkty końcowe raportowane przez chorych oraz jakość życia</b>				
Czas do progresji bólu	TROPIC	Progresję bólu definiowano jako wzrost mediany punktacji PPI o $\geq 1$ pkt. lub zwiększenie o $\geq 25$ % punktacji dla zużycia leków przeciwbólowych lub konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej.	Im dłuższy czas do progresji bólu, tym skuteczniejsze leczenie.	Występowanie bólu stanowi jeden z czynników prognostycznych u chorych z mCRPC [Caffo 2020]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Odpowiedź w odniesieniu do bólu	TROPIC	Odpowiedź w odniesieniu do bólu zdefiniowano jako redukcję o $\geq 2$ pkt. początkowej mediany punktacji PPI bez jednoczesnego zwiększenia punktacji dla zużycia leków przeciwbólowych lub zmniejszenie o $> 50\%$ zużycia leków przeciwbólowych bez jednoczesnego wzrostu bólu, utrzymującego się $\geq 3$ miesiące. Punkt ten oceniano u chorych z medianą PPI $\geq 2$ lub średnim wynikiem zużycia leków przeciwbólowych $\geq 10$ pkt na początku badania, lub z obydwojma powyższymi wartościami na początku badania.	Im większa częstość występowania odpowiedzi w odniesieniu do bólu tym większa skuteczność leczenia.	
	CARD	Odpowiedź w odniesieniu do bólu definiowano jako redukcję o $> 30\%$ średniej wartości BPI-SF w podskali oceniającej nasilenie bólu względem wartości początkowej, którą potwierdzono w 2 kolejnych ocenach w odstępie $\geq 3$ tyg., bez wzrostu punktacji dot. zużycia leków przeciwbólowych.		
Natężenie bólu	TROPIC	W badaniu TROPIC oceniano występowanie poprawy lub pogorszenia bólu oraz brak zmian w ocenie bólu wg skali PPI.	Im wyższa częstość występowania poprawy w odniesieniu do bólu tym wyższa skuteczność leczenia.	
Redukcja bólu	Cicero 2017	W badaniu Cicero 2017 oceniano częstość występowania redukcji bólu względem wartości początkowych wg VAS.	Im wyższa częstość występowania redukcji bólu tym	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			wyższa skuteczność leczenia.	
Stopień sprawności wg ECOG	TROPIC	Do badania włączono chorych z wynikiem wg ECOG=0-2. Wynik wg ECOG oceniano przed włączeniem do badania oraz na początku i na końcu każdego cyklu leczenia w populacji ITT, aż do zakończenia leczenia. W badaniu mierzono zmiany w ECOG podczas leczenia. W badaniu przedstawiono częstość występowania poprawy, braku zmian i pogorszenia stanu sprawności wg ECOG oraz czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG.	Im wyższa częstość występowania poprawy wg ECOG tym wyższa skuteczność leczenia.	Stan sprawności może być związany z jakością życia chorych, a więc ocena wg ECOG stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.
Parametry związane z FACT	CARD	Pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem zdefiniowano jako zmianę o: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10</math> pkt. w całkowitym wyniku FACT-P</li> <li>• <math>\geq 9</math> pkt w całkowitym wyniku FACT-G, wskaźniku wyników badań</li> <li>• <math>\geq 3</math> pkt w podskalach: samopoczucie fizyczne, samopoczucie społeczne/rodzinne, samopoczucie emocjonalne, samopoczucie związane z funkcjonowaniem, podskali dla raka prostaty <math>\geq 2</math> pkt w podskali oceniającej ból</li> </ul>	Im dłuższy czas do pogorszenia wyniku wg FACT tym wyższa skuteczność leczenia.	Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Wartości zmiany (definiowanej jako poprawa) w badaniu CARD stanowią MCID.
	CAPRISTANA	W badaniu CAPRISTANA oceniano częstość występowania poprawy, utrzymania lub pogorszenia wyniku względem wartości początkowych wg FACT-P oraz średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. W badaniu CAPRISTANA ocenę jakości życia przeprowadzano na początku badania oraz co 2 cykle leczenia aż do przerwania leczenia. Następnie co 3 mies. aż do wystąpienia zgonu lub jeśli zgon nie wystąpił do 1,5 roku po przerwaniu leczenia.	Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia. Dodatnia zmiana wg FACT-P w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę objawów.	W badaniu Carles 2019 przyjęto następujące wartości MCID dla poszczególnych domen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity wynik w skali FACT-P: <math>\pm 10</math> pkt;</li> <li>• Podskale (samopoczucie fizyczne, społeczne, emocjonalne oraz podskala dla raka prostaty): <math>\pm 3</math> pkt.</li> </ul> Podskala dla raka prostaty – ocena bólu: $\pm 3$ pkt.
EQ-5D-VAS	CAPRISTANA	W badaniu CAPRISTANA oceniano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych wg EQ-5D-VAS.	Wyższy wynik świadczy o lepszej	W badaniu CAPRISTANA zmianę MCID określono jako zmianę o $\pm 7$ pkt.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			ocenie jakości życia przez chorego. Dodatnia zmiana wg w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę objawów.	
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	<p><i>CAPRISTANA</i> <i>CAPRO</i> <i>Delanoy 2018</i> <i>Cicero 2017</i> <i>Kongsted 2016</i> <i>Wissing 2015</i> <i>Houts 2014</i> <i>Lee 2014</i> <i>CARD</i> <i>TROPIC</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] 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 niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul>		

---

### 3.9. Dodatkowe publikacje

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

- publikacje EMA [EMA 2011];
- ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego zakończonego badania dla kabazytakselu we wnioskowanej populacji, które nie jest opublikowane.

---



## 3.10. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [redacted] według poniżej opisanych zasad.

### Zasady ogólne

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Cabazitaxel EVER Pharma®] 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 17.8);
- ekstrahowano wyniki dla populacji ogólnej, odstąpiono tym samym od ekstrakcji wyników dla subpopulacji;
- w przypadku niektórych danych dychotomicznych autorzy publikacji wskazali jedynie odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenie. 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.

### Badania obserwacyjne porównujące sekwencję DOC → KAB vs DOC → ART

- w badaniach *CAPRO* i *Houts 2014*, w których oceniono względną skuteczność kabazytakselu vs ART wartość parametru HR przedstawiono jako stosunek ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ART do ryzyka w grupie KAB. W celu zachowania spójności wyników HR przeliczono na stosunek ryzyka w grupie KAB do ryzyka w grupie ART. Przeliczenia dokonano za pomocą wzoru  $1/HR$ . Wartości parametrów HR przed przekształceniem, opublikowanych w pełnym tekście przedstawiono w załączniku 17.1;
- ekstrahowano wyniki wyłącznie dla populacji całkowitej;
- ekstrahowano wyłącznie punkty końcowe określone *a priori* w PICOS tj. czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedź na leczenie (odpowiedź PSA), punkty końcowe raportowane przez chorych (np. ból), bezpieczeństwo;

- 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.

### **Badania TROPIC i CARD – oszacowanie porównania KAB vs BSC**

- z badania TROPIC ekstrahowano:
  - I rządowe punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego;
  - II rządowe punkty końcowe: czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji nowotworu wg RECIST, czas do wystąpienia progresji PSA, obiektywną odpowiedź na leczenie, odpowiedź PSA oraz ocenę bólu: progresję bólu, odpowiedź w odniesieniu do bólu, bezpieczeństwo;
  - dodatkowe punkty końcowe: natężenie bólu wg PPI, stopień sprawności wg ECOG oraz czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG.
- jako nadrzędne źródło danych z badania TROPIC przyjęto publikację główną do badania *de Bono 2010*. W raporcie uwzględniono wyniki z pozostałych publikacji tj. *Oudard 2011* oraz *Bahl 2013a* jeśli zawierały wyniki dla punktów końcowych, które opisano w niniejszych zasadach ekstrakcji, a których nie opublikowano w publikacji *de Bono 2010*. Jeśli w kilku źródłach opublikowano wyniki dla tego samego punktu końcowego jako referencję przyjmowano publikację nadrzędną lub wcześniej opublikowaną.
- z badania CARD ekstrahowano:
  - I rządowe punkty końcowe: czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania (ang. *imaging-based progression-free survival*);
  - II rządowe punkty końcowe: czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, obiektywną odpowiedź na leczenie, odpowiedź PSA, czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czas do progresji bólu, odpowiedź w odniesieniu do bólu oraz czas do pogorszenia się wyniku wg FACT- P, bezpieczeństwo.

- za nadrzędne źródło danych z badania *CARD* przyjęto publikację główną *de Wit 2019*. W raporcie uwzględniono wyniki z publikacji *Fizazi 2020* jeśli zawierała wyniki dla punktów końcowych, które opisano w niniejszych zasadach ekstrakcji, a których nie opublikowano w publikacji *de Wit 2019*.

### **Zestawienie wyników z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC, ART → KAB**

- ekstrahowano następujące punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedź PSA (uwzględniono wyłącznie odpowiedź PSA definiowaną jako redukcję PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych, ponieważ jest to najpowszechniej stosowana definicja odpowiedzi w praktyce klinicznej), jakość życia, bezpieczeństwo;
- w celu zachowania spójności zestawianych danych uwzględniono wyniki od rozpoczęcia leczenia kabazytakselem. Przykładowo w części źródeł dla sekwencji leczenia np. DOC → ART → KAB dostępne były wyniki od rozpoczęcia I, II lub III linii leczenia. W tej sytuacji, zgodnie z przyjętą zasadą, ekstrahowano punkty końcowe oceniane od rozpoczęcia III linii leczenia. Jeśli nie było dostępnych wyników od rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wówczas uwzględniano wyniki od rozpoczęcia leczenia ART, co opatrzone odpowiednim komentarzem;
- z badania *Wissing 2015* ekstrahowano wyniki mierzone dla całej sekwencji leczenia tj. ABI → KAB (stosowanej po niepowodzeniu leczenia docetakselem), ponieważ dla tej sekwencji dostępne były zarówno wyniki OS jak i PFS. Odstąpiono od przedstawiania wyników wyodrębnionych wyłącznie dla III linii leczenia (w tym przypadku III linia odpowiada leczeniu kabazytakselem), ze względu na brak wyników analizy przeżycia;
- z badania *Pezaro 2014* nie ekstrahowano kohorty DOC → ENZ → KAB, ponieważ liczyła jedynie 4 chorych. Uwzględniono natomiast wyniki dla 2 kohort DOC → ART → KAB, które różniły się liczbą i rodzajem uprzednio stosowanych ART:
  - **kohorty (N=41)**, która obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32), po sekwencyjnym leczeniu ABI oraz ENZ (N=5), po leczeniu ENZ (N=4);
  - **kohorty (N=37)**, która obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32), sekwencyjnym leczeniu ABI oraz ENZ (N=5).

W związku z powyższym w kohorcie N=37 nie było chorych, którzy byli leczeni wyłącznie ENZ. Pomimo, że chorzy wcześniej leczeni ENZ oraz ABI nie spełniają kryteriów populacji

---

docelowej, badanie zostało włączone do analizy, ponieważ chorzy leczeni ENZ oraz ABI stanowią niewielki odsetek chorych (<15% chorych, co ustalono na poziomie PICOS);

- w badaniu *Wissing 2015* jedną z rozpatrywanych ścieżek leczenia stanowiła sekwencja KAB → ABI (N=63) u chorych wcześniej leczonych docetakselem. Dla tej sekwencji leczenia przedstawiono ocenę bezpieczeństwa raportowaną podczas leczenia KAB. W związku z powyższym wyniki te odpowiadają ścieżce DOC → KAB i zostały uwzględnione w analizie;
  - W badaniu *Delanoy 2018* rozpatrywano 3 ścieżki leczenia, który opisano jako grupa 1: DOC → KAB → ART (N=158), grupa 2: DOC → ART → KAB (N=55) oraz grupa 3: ART → DOC → KAB (N=456). W suplemencie do badania przedstawiono ocenę bezpieczeństwa KAB stosowanego w II (N=158) oraz III linii leczenia (N=511). W związku z powyższym wyniki bezpieczeństwa dla KAB w II linii leczenia odpowiadają sekwencji DOC → KAB i pochodzą z obserwacji grupy I. Tymczasem na wyniki KAB w III linii leczenia składają się wyniki z 2 sekwencji leczenia DOC → ART → KAB + ART → DOC → KAB. Wyniki te uwzględniono w analizie;
  - nie ekstrahowano częstości występowania zdarzeń prowadzących do modyfikacji dawki np. redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia dawki itp.;
  - nie ekstrahowano częstości występowania hospitalizacji, za wyjątkiem sytuacji, gdy autorzy przedstawili informację, że hospitalizacja była wynikiem zdarzenia niepożądanego (np. tak jak w badaniu *Wissing 2015*, gdzie przedstawiono ang. *AEs causing hospitalization*).
-

### 3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla punktów końcowych wyrażonych jako *time-to-event* (np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby) przedstawiono mediany czasu przeżycia oraz wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>40</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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).

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).

---

<sup>40</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD) 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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 11.**  
**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
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
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 wystąpienia 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.

---



## 4. Wyniki porównań pośrednich na podstawie przeglądów systematycznych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające kryterium systematyczności Cook, w których wykonano porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu u chorych wcześniej leczonych docetakselem. W niniejszym rozdziale podsumowano kluczowe wyniki z ww. źródeł.

### Fryzek 2018

Do porównania pośredniego włączono 3 badania randomizowane:

- *TROPIC* – badanie porównujące kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon;
- *COU-AA-301* – badanie porównujące octan abirateronu + prednizon vs placebo + prednizon;
- *AFFIRM* – badanie porównujące enzalutamid + prednizon vs placebo + prednizon.

W publikacji przedstawiono wyniki porównania pośredniego, dla którego wspólną referencję stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W badaniu *AFFIRM* chorzy w ramieniu kontrolnym stosowali mitoksantron, jednak skuteczność tej terapii jest porównywalna do skuteczności prednizonu w monoterapii [Green 2015]. W związku z powyższym zasadne jest założenie, że mitoksantron + prednizon jest równoważny z BSC. Na podstawie oceny heterogeniczności nie zidentyfikowano potencjalnych źródeł zmienności jakościowych lub stronniczości, które uniemożliwiałyby połączenie danych ilościowych z badań.

### **Czas przeżycia całkowitego**

Mediany OS były zbliżone we wszystkich 3 grupach terapeutycznych. **Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,28)), a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (HR=0,88 (95%CI: 0,69; 1,11))** – oszacowania na podstawie statystyki bayesowskiej i modelu efektów stałych. Wyniki analiz dodatkowych z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej (wariant efektów losowych) i statystyki częstościowej (wariant efektów stałych) określono jako zbieżne, co wspiera wiarygodność analizy. W analizie OS nie stwierdzono istotnej statystycznie

heterogeniczności między badaniami ( $I^2=3,1\%$  (95% CI: 0; 89,9)), a niska wartość parametru DIC<sup>41</sup> (DIC=5,93) świadczy o odpowiednim dopasowaniu modelu.

### **Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

W analizie przeżycia wolnego od progresji choroby wykluczono badanie *AFFIRM*, ponieważ przedział ufności nie pokrywał się z przedziałem ufności dwóch pozostałych badań, co wskazuje na niejednorodność. Tym samym wyniki PFS przedstawiono jedynie dla porównania ABI vs KAB. Należy zauważyć, że definicje PFS między badaniami różniły się i obejmowały:

- *TROPIC* – najwcześniejszą progresję określoną na podstawie oceny guza, PSA lub bólu lub wystąpienie zgonu;
- *COU-AA-301* – progresję choroby obejmującą tkanki miękkie określoną na podstawie kryteriów RECIST.

Ocena PFS wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu a kabazytakselem (HR=0,88; (95% CI: 0,72; 1,07)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**

**Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu**

Porównanie	Punkt końcowy	HR (95% CI)	IS
<b>Statystyce bayesowska – wariant <i>fixed effect model</i> (efekt stały)</b>			
ABI vs KAB	OS	1,04 (0,83; 1,28)	NIE
ENZ vs KAB		0,88 (0,69; 1,11)	NIE
ABI vs KAB	PFS	0,88 (0,72; 1,07)	NIE
<b>Statystyce bayesowska – wariant <i>random effect model</i> (efekt losowy)</b>			
ABI vs KAB	OS	1,03 (0,29; 3,60)	NIE
ENZ vs KAB		0,87 (0,25; 3,14)	NIE
<b>Statystyka częstościowa – wariant <i>fixed effect model</i> (efekt stały)</b>			
ABI vs KAB	OS	1,03 (0,83; 1,28)	NIE

<sup>41</sup> Parametr statystyczny DIC (ang. *deviance information criteria*) informuje o jakości dopasowania modelu do danych przy uwzględnieniu stopnia złożoności modelu. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu, przy czym uznaje się, że niższa wartość DIC świadczy o lepszym dopasowaniu modelu [AOTMiT 2019].

Porównanie	Punkt końcowy	HR (95% CI)	IS
ENZ vs KAB		0,88 (0,69; 1,11)	NIE

### Zdarzenia niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że analiza została oparta na niewielkiej liczbie zdarzeń, co może skutkować niestabilnością oszacowań. Analizie poddano zdarzenia o  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Spośród zdarzeń, które były najczęściej raportowane w 3 badaniach tj. zmęczenie, niedokrwistość, ból pleców, bieguna, jedynie w przypadku niedokrwistości (OR=3,71 (95% CI: 1,01; 10,44) oraz biegunki (OR=16,60 (95% CI = 1,41; 75,31)) odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania tych zdarzeń w grupie KAB w porównaniu z ABI.

W przypadku pozostałych zdarzeń krwimocz występował istotnie statystycznie częściej w grupie KAB w porównaniu z grupą ABI, podczas gdy gorączka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAB w porównaniu z grupą ENZ. Dla żadnych, innych ocenianych AE nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**

**Iloraz szans oszacowany na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia**

Zdarzenie niepożądane	KAB vs ABI ORR (95% CI)	KAB vs ENZ ORR (95% CI)
<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>		
Niedokrwistość	<b>3,71 (1,01; 10,44)</b>	3,99 (0,89; 12,24)
Ból stawów	1,07 (0,16; 3,79)	2,68 (0,10; 13,86)
Astenia	2,01 (0,55; 5,27)	6,99 (0,63; 29,56)
Ból pleców	2,04 (0,76; 4,50)	1,95 (0,44; 5,54)
Ból kości	0,48 (0,07; 1,45)	0,27 (0,56; 1,03)
Zaburzenia serca	1,74 (0,26; 6,58)	8,04 (0,95; 32,86)
Zaparcia	4,28 (0,24; 21,05)	5,63 (0,24; 29,43)
Biegunka	<b>16,60 (1,41; 75,31)</b>	11,44 (0,55; 56,73)
Duszność	2,59 (0,32; 10,13)	72,84 (0,09; 178,30)
Zmęczenie	2,01 (0,79; 4,33)	2,13 (0,79; 4,76)
Hematuria	<b>3,88 (1,03; 10,09)</b>	0,81 (0,16; 2,43)
Nudności	3,05 (0,83; 7,79)	0,17 (0,04; 0,47)

Zdarzenie niepożądane	KAB vs ABI ORR (95% CI)	KAB vs ENZ ORR (95% CI)
Neutropenia	5,14 (0,42; 19,98)	b/d
Ból	4,49 (0,50; 17,75)	0,69 (0,04; 3,09)
Ból kończyn	3,00 (0,54; 10,08)	2,11 (0,03; 11,74)
Gorączka	9,92 (0,46; 52,19)	<b>36,23 (1,14; 206,40)</b>
Małopłytkowość	6,61 (0,48; 31,99)	b/d
Zakażenie dróg moczowych	0,53 (0,03; 2,48)	3,32 (0,26; 14,83)

### Tassinari 2018

Do porównania pośredniego włączono 4 badania randomizowane:

- *TROPIC* – badanie porównujące kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon;
- *COU-AA-301* – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon;
- *AFFIRM* – badanie porównujące enzalutamid + prednizolon vs placebo + prednizolon;
- *ALSYMPCA* – badanie porównujące Rad-233 vs placebo.

### **Czas przeżycia całkowitego**

**W populacji całkowitej nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w OS między octanem abirateronu vs kabazytakselem (HR=0,943 (95% CI: 0,74; 1,201)) a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (HR=0,911 (0,706; 1,148)).** Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie również w przypadku wszystkich rozpatrywanych podgrup (chorzy z ECOG=0-1, ECOG=2, BPI-SF ≤4, BPI-SF >4, chorzy leczeni wcześniej 1 linią chemioterapii, chorzy leczeni wcześniej 2 liniami chemioterapii, chorzy w wieku <65 r.ż., chorzy w wieku > 65 r.ż.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla OS**

Porównanie	Punkt końcowy	Populacja	HR (95% CI)	IS
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>				
ABI vs KAB	OS	Populacja całkowita	0,943 (0,74; 1,201)	NIE
ENZ vs KAB			0,911 (0,706; 1,148)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy z ECOG=0-1	0,941 (0,722; 1,227)	NIE
ENZ vs KAB			0,912 (0,704; 1,18)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy z ECOG=2	1,95 (0,508; 1,97)	NIE
ENZ vs KAB			0,802 (0,387; 1,666)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy z BPI-SF ≤4	1,164 (0,807; 1,678)	NIE
ENZ vs KAB			1,073 (0,754; 1,526)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy z BPI-SF >4	0,833 (0,632; 1,234)	NIE
ENZ vs KAB			0,922 (0,64; 1,328)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy leczeni wcześniej 1 linią chemioterapii	0,94 (0,7; 1,264)	NIE
ENZ vs KAB			0,881 (0,656; 1,181)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy leczeni wcześniej 2 liniami chemioterapii	0,987 (0,644; 1,511)	NIE
ENZ vs KAB			0,987 (0,631; 1,542)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy ≤65 r.ż.	0,815 (0,531; 1,251)	NIE
ENZ vs KAB			0,778 (0,507; 1,193)	NIE
ABI vs KAB		Chorzy >65 r.ż.	1,081 (0,801; 1,457)	NIE
ENZ vs KAB			1,06 (0,747; 1,382)	NIE

### **Czas do progresji PSA**

**Dla czasu do progresji PSA stwierdzono istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ENZ vs KAB (HR=0,784 (95% C: 0,598; 1,028)). Dla porównania ABI vs KAB różnica nie była znamienna statystycznie.** Należy jednak zauważyć, że wynik ten powinien być rozpatrywany jako mniej istotny w porównaniu z przeżyciem całkowitym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**

**Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla czasu do progresji PSA**

Porównanie	Punkt końcowy	Populacja	HR (95% CI)	IS
<b>Czas do progresji PSA</b>				
ABI vs KAB	Czas do progresji PSA	Populacja całkowita	0,784 (0,598; 1,028)	NIE
ENZ vs KAB			0,335 (0,262; 0,429)	TAK

### Chen 2022

Do metaanalizy sieciowej włączono 5 badań randomizowanych:

- *TROPIC* – badanie porównujące kabazytaksel + prednizolon vs mitoksantron + prednizolon;
- *COU-AA-301* – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon;
- *Sun 2016* – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon;
- *AFFIRM* – badanie porównujące enzalutamid + prednizon vs placebo + prednizon;
- *ALSYMPCA* – badanie porównujące Rad-233 vs placebo.

W związku z powyższym w analizie uwzględniono te same badania dla kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu co w przeglądzie systematycznym *Fryzek 2018*.

### **Czas przeżycia całkowitego**

W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,30), a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (HR=0,83 (95%CI: 0,65; 1,06). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie heterogeniczności między badaniami ( $I^2=0\%$ ).

### **Czas przeżycia wolnego od biochemicznej progresji choroby**

Analiza czasu przeżycia wolnego od biochemicznej progresji choroby wykazała na brak istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB (HR=0,80 (95%CI: 0,63; 1,02) oraz istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ENZ vs KAB (HR=0,33 (95%CI: 0,25; 0,44). W analizie bPFS nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między badaniami

( $I^2=20\%$ ). Warto zauważyć, że w przeglądzie systematycznym *Chen 2022* oceniano inny rodzaj progresji niż w publikacji *Fryzek 2018*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
**Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla OS i bPFS**

Porównanie	Punkt końcowy	HR (95% CI)	IS
Statystyka bayesowska – wariant <i>fixed effect model</i> (efekt stały) <sup>42</sup>			
ABI vs KAB	OS	1,04 (0,83; 1,30)	NIE
ENZ vs KAB		0,83 (0,65; 1,06)	NIE
ABI vs KAB	bPFS	0,80 (0,63; 1,02)	NIE
ENZ vs KAB		0,33 (0,25; 0,44)	TAK

### Zdarzenia niepożądane

Na podstawie porównania pośredniego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ABI vs KAB oraz ENZ vs KAB w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**  
**Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla SAE**

Porównanie	Punkt końcowy	OR (95% CI)	IS
Statystyka bayesowska – wariant <i>fixed effect model</i> (efekt stały)			
ABI vs KAB	SAE	0,39 (0,09; 1,62)	NIE
ENZ vs KAB		0,33 (0,07; 1,51)	NIE

### Analiza rankingowa SUCRA

Rankingowanie terapii przeprowadzono zgodnie z wartością powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Parametr ten jest stosowany do rankingowania interwencji w oparciu o prawdopodobieństwo zajęcia poszczególnych pozycji w rankingu. SUCRA mieści

<sup>42</sup> Ze względu na brak heterogeniczności między badaniami ( $I^2=0\%$ ) zastosowano model efektów stałych

---

się w przedziale od 0 do 1, a im wyższa wartość tym wyższa pozycja leku pod względem skuteczności [Rücker 2015].

Na podstawie analizy *SUCRA* określono, że enzalutamid ma najwyższe prawdopodobieństwem bycia terapią o najwyższej skuteczności w odniesieniu do OS, a następnie kabazytaksel, rad-223 i octan abirateronu, dla których wartości *SUCRA* wynosiły odpowiednio: 0,96; 0,56; 0,53 i 0,45. Z kolei wartości *SUCRA* dla analizy bPFS wyniosły 1,0 dla enzalutamidu, 0,66 dla octanu abirateronu oraz 0,34 dla kabazytakselu.

U chorych w młodszym wieku (<65 lat), z przerzutami innymi niż trzewne lub wynikiem w skali ECOG <2, enzalutamid był związany z najwyższym prawdopodobieństwem zajęcia pierwszego miejsca w analizie rankingowej *SUCRA*. Z kolei u chorych starszych (≥65 lat), kabazytaksel wykazał wyższą pozycję w rankingu w porównaniu z pozostałymi interwencjami.

Pod względem bezpieczeństwa terapie zajęły następujące pozycje w rankingu od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej: rad-223, enzalutamid, octan abirateron i kabazytaksel.

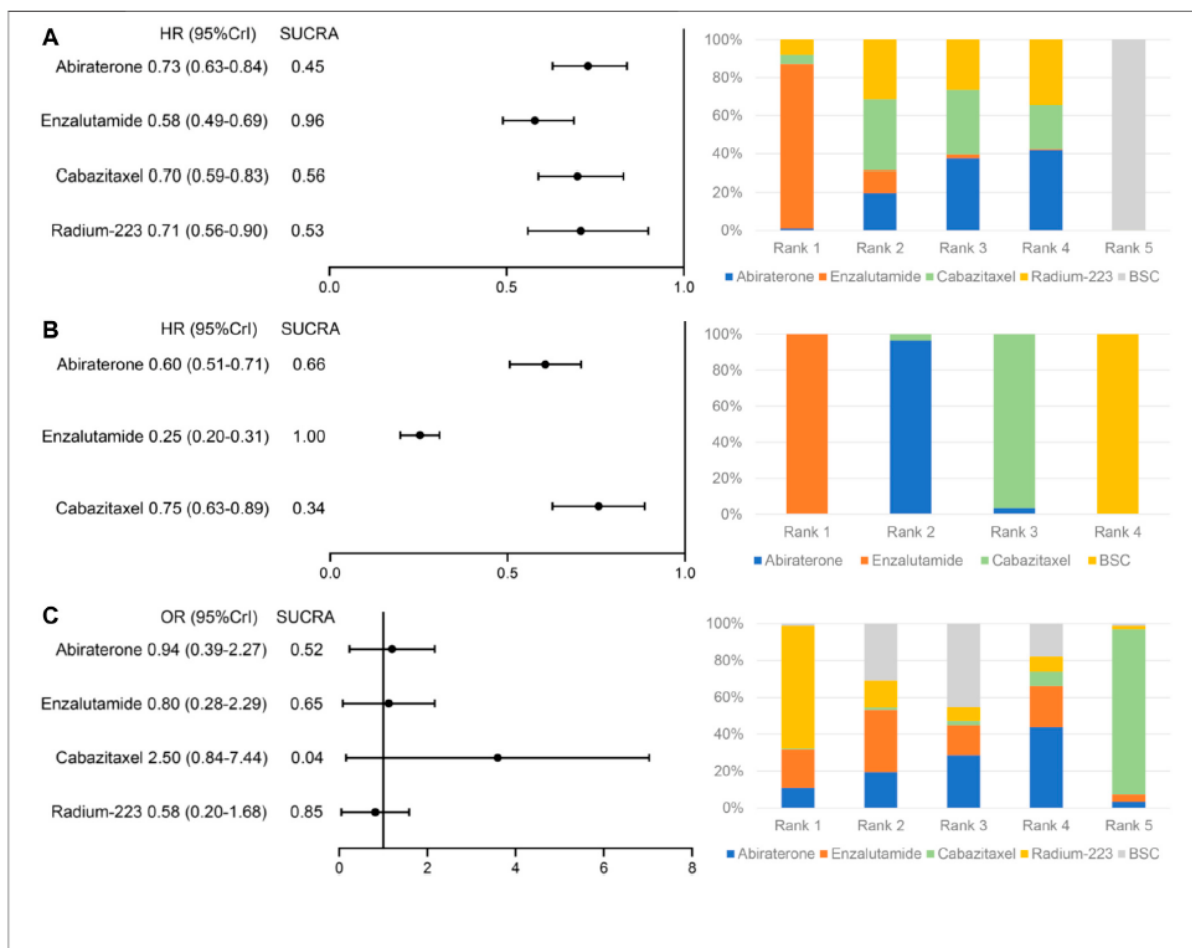
Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---



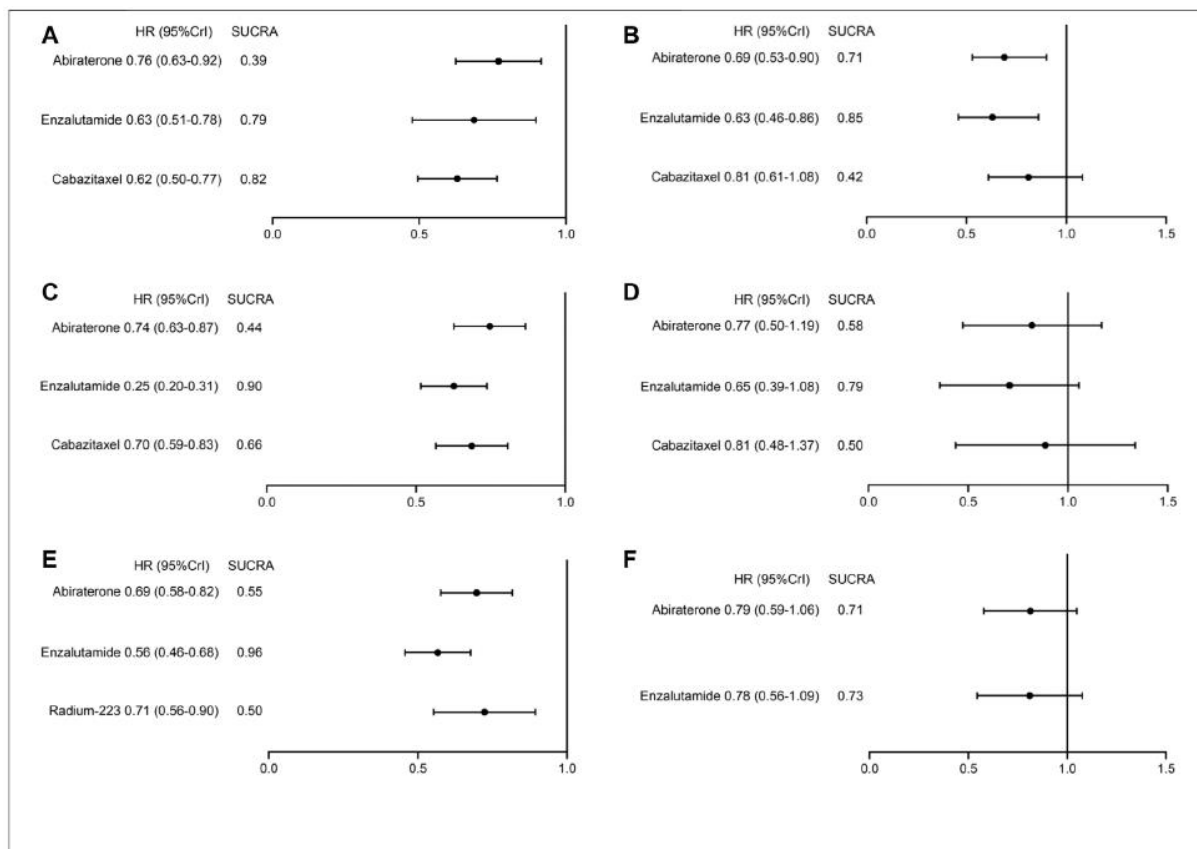
**Rysunek 2.**

**Analiza rankingowa SUCRA na podstawie przeglądu systematycznego *Chen 2022*; OS, PFS, SAE**



\*HR – względny efekt leczenia terapii aktywnej vs BSC oraz ranking terapii dla (A) całkowitego przeżycia (B) biochemicznej progresji choroby (C) ciężkich zdarzeń niepożądanych

**Rysunek 3.**  
**Analiza rankingowa SUCRA w podgrupach na podstawie przeglądu systematycznego Chen 2022; OS**



\*HR – względny efekt leczenia terapii aktywnej vs BSC oraz ranking terapii dla (A) chorzy  $\geq 65$  r.ż. (B) chorzy  $< 65$  r.ż. (C) ECOG  $< 2$  (D) ECOG  $\geq 2$  (E) chorzy bez przerzutów trzewnych (F) chorzy z przerzutami trzewnymi

---

## 5. Ocena skuteczności KAB vs ART

### 5.1. Wyniki badań obserwacyjnych

Skuteczność leczenia kabazytakselem i terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. **DOC → KAB vs DOC → ART** we wnioskowanej populacji została oceniona na podstawie 6 badań obserwacyjnych: *CAPRO*, *CASTOR (Caffo 2020)*, *Caffo 2015*, *Gunduz 2015*, *Sonpavde 2015a* i *Houts 2014*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących parametrów:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- ocena bólu.

Analiza danych demograficznych oraz wnioski autorów z badań wskazują, że charakterystyka chorych, którym przepisuje się octan abirateronu i kabazytaksel może różnić się między sobą. Octan abirateronu jest bardziej preferowany w II linii leczenia u chorych z mniejszym obciążeniem chorobą niż inne terapie (w tym kabazytaksel) [Puente 2019]. Schemat przypisywania terapii zależy od stanu chorego, dlatego interpretacja wyników badań bez randomizacji może być ograniczona ze względu na błąd selekcji. W badaniach obserwacyjnych wyjściowa charakterystyka chorych często jest nie zrównoważona między grupami, dlatego konieczne jest dopasowanie tych różnic, co wykonuje się m.in. za pomocą modelu regresji [Brazauskas 2016]. Autorzy badań przeprowadzili regresję Coxa z uwzględnieniem różnych zmiennych, których dobór opisano w Tabeli 18. **Biorąc pod uwagę różnice w charakterystyce chorych oraz fakt, iż chorzy w grupie KAB mogą mieć gorsze rokowanie, ważnym aspektem w interpretacji względnej skuteczności KAB vs ART jest dodatkowa analiza wrażliwości uwzględniająca te różnice, której wyniki zaprezentowano w niniejszym rozdziale.**

W celu zachowania spójności zestawianych danych uwzględniono wyniki od rozpoczęcia leczenia II linii. Jedynie w badaniu *CAPRO* dodatkowo opublikowano skumulowany OS i PFS, który również został przedstawiony w ramach niniejszej analizy.

---

W części badań nie opublikowano wartości parametru HR, przedstawiono natomiast wartość mediany oraz informację, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 5.1.1. Przeżycie całkowite

Wyniki analizy przeżycia dla porównania DOC → KAB vs DOC → ART zostały przedstawione w 4 badaniach: *CAPRO* (publikacja *Puente 2019*), *Caffo 2015*, *Sonpavde 2015a* i *Houts 2014*.

Wynik analiz podstawowych z badań *CAPRO* i *Sonpavde 2015a* wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do OS. W przypadku badania *Houts 2014* różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. **Co istotne, wyniki dodatkowych analiz uwzględniających różnice między chorymi, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CAPRO* i *Sonpavde 2015a*).** Z kolei w badaniu *Houts 2014* różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść kabazytakselu. Wyniki omówiono szczegółowo poniżej.

#### CAPRO

Mediana OS w grupie DOC → KAB wyniosła 20,3 mies., a w grupie DOC → ABI nie została osiągnięta. Wartość parametru HR świadczy o istotnym statystycznie wyższym ryzyku zgonu w grupie DOC → KAB vs DOC → ABI (HR: 2,5 (95% CI 0,4; 4,8)). Należy zauważyć, że u chorych w grupie KAB raportowano wyższy odsetek chorych z ECOG=2, z wynikiem w skali Gleason  $\geq 8$ , przerzutami do kości, niedokrwistością, podwyższonym stężeniem LDH i podwyższonym stężeniem fosfatazy alkalicznej, co może świadczyć o gorszym rokowaniu tej kohorty. Stwierdzono, że octan abirateronu jest bardziej preferowany w II linii leczenia u chorych z mniejszym obciążeniem chorobą. Autorzy wykonali dodatkową analizę w celu zidentyfikowania zmiennych związanych z rodzajem terapii przypisywanej w II linii leczenia. Do analizy wrażliwości wyselekcjonowano zmienne określone jako istotne przy poziomie istotności statystycznej  $p < 0,2$ . **Analiza regresji Coxa uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wynik w skali Gleasona, zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między grupami.**

#### Sonpavde 2015a

---

Mediana OS w grupie DOC → KAB wyniosła 7,0 mies., a w grupie DOC → ABI 17,0 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ABI ( $p=0,0002$ ). Analiza Coxa z dopasowaniem wykazała brak istotnych statystycznie różnic między DOC → KAB vs DOC → ABI.

#### **Caffo 2015**

Mediana w grupie DOC → KAB wyniosła 26 mies., a w grupie DOC → ABI 20 mies. Autorzy nie określili czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

#### **Houts 2014**

W badaniu *Houts 2014* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą DOC → KAB vs DOC → ABI dla czasu przeżycia całkowitego. Analiza Coxa wykazała, że ryzyko zgonu w grupie DOC → KAB jest istotnie statystycznie niższe niż w grupie DOC → ABI (HR=0,59 (95%CI: 0,37; 0,94))

---

**Tabela 18.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR (95% CI) KAB vs ART	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego [mies.]</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	OS	20,3 (b/d)	44	n/o	100	2,5 (0,4; 4,8)	TAK; p=0,004
<i>Sonpavde 2015a</i>		7,0 (5,0; 12,0)	54	17,0 (14,0; n/o)	183	b/d	TAK; p=0,0002
<i>Caffo 2015</i>		26 (b/d) <sup>43</sup>	89	20 (b/d) <sup>44</sup>	143	b/d	b/d
<i>Houts 2014</i>		13,91 (9,87; 19,04)	60	10,56 (7,83; 15,09)	71	b/d	NIE; p=0,271 <sup>45</sup>
<b>Skumulowany czas przeżycia całkowitego [mies.]</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	OS	b/d	44	b/d	97	2,4 (0,4; 4,5)	TAK; p=0,008
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ENZ		HR (95% CI) KAB vs ART	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego [mies.]</b>							
<i>Caffo 2015</i>	OS	26 (b/d) <sup>43</sup>	89	n/o (b/d) <sup>43</sup>	28	b/d	b/d

<sup>43</sup> IQR=(14; n/o)

<sup>44</sup> IQR=(14; 30)

<sup>45</sup> P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych tj. DOC → KAB, DOC → ART i DOC → inna terapia (ketokonazol, mitoksantron, związki platyny, i docetaksel). Zgodnie z informacją autorów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ww. interwencjami.

**Tabela 19.**  
**Czas przeżycia całkowitego – analiza skorygowana o różnice w charakterystyce chorych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR (95% CI) KAB vs ART	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego – regresja Coxa</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	OS – analiza uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej <sup>46</sup>	b/d	44	b/d	100	1,1 (0,9; 1,4)	NIE; p=0,484
<i>Sonpavde 2015a</i>	OS – analiza uwzględniająca czynniki rokownicze, które wybrano na podstawie dostępności danych oraz ich przydatności w prognozowaniu przebiegu klinicznego lub zmienne wykorzystywane podczas stratyfikacji chorych w badaniach klinicznych. <sup>47</sup>	b/d	54	b/d	183	b/d	NIE; p=0,1183
<i>Houts 2014</i>	OS – analiza uwzględniająca zmienne istotne klinicznie opisujące charakterystykę choroby i dane demograficzne tj. wiek, rasa, BMI, początkowe stadium choroby, wynik w skali Gleasona, stan sprawności, liczba schorzeń współistniejących,	b/d	60	b/d	71	0,59 (0,37; 0,94)	TAK; p=0,0258

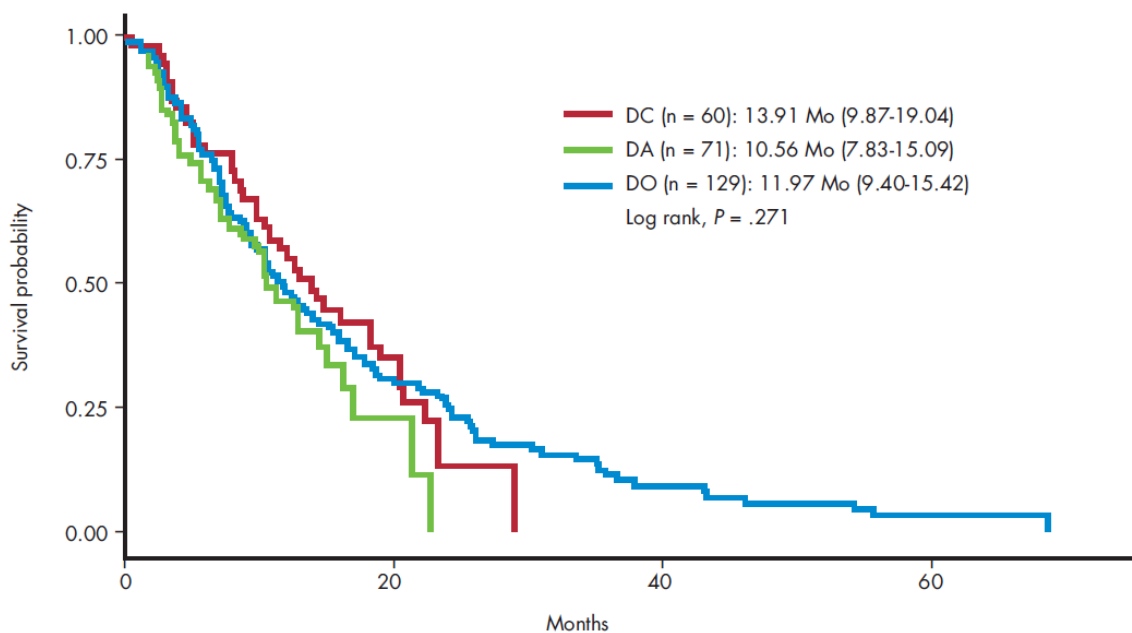
<sup>46</sup> Uwzględniono zmienne, dla których w analizie dwuzmiennych osiągnięto poziom istotności statystycznej  $p < 0,2$ .

<sup>47</sup> Autorzy zidentyfikowali następujące istotne statystycznie zmienne prognostyczne dla dwulekowej sekwencji leczenia: stosowanie leków narkotycznych, czas leczenia, stężenie hemoglobiny.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR (95% CI) KAB vs ART	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
	obecność przerzutów do koci, wątroby i płuc						



**Rysunek 4.**  
**Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia w II linii na podstawie badania Houts 2014**

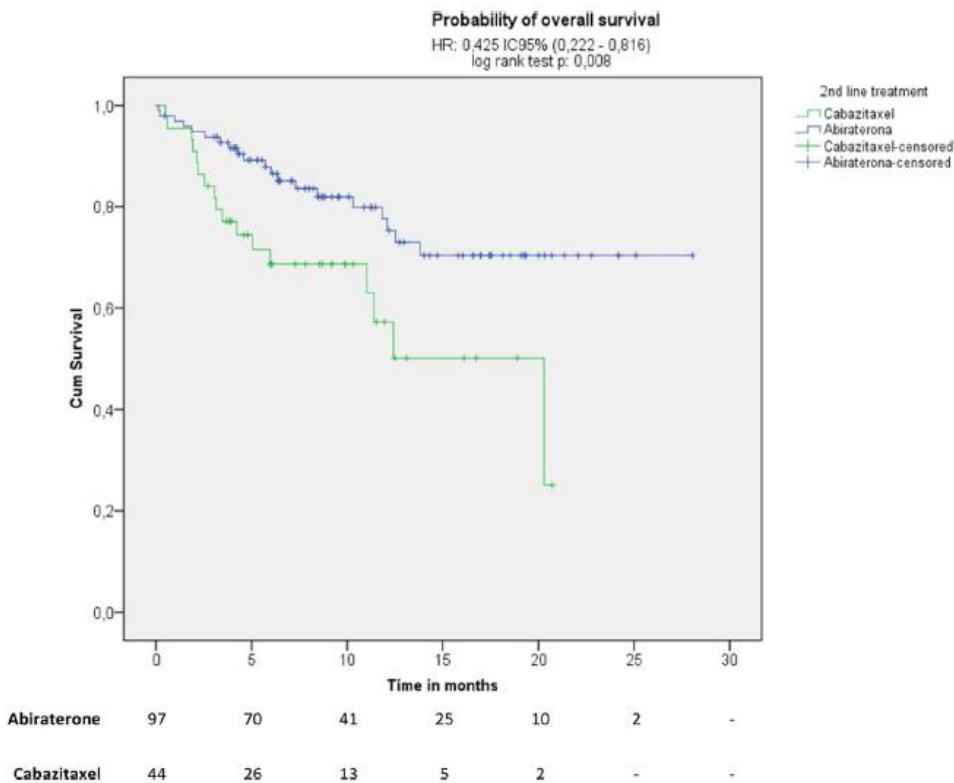


\*DA – sekwencja leczenia docetaksel → octan abirateronu; DC, sekwencja leczenia docetaksel → kabazytaksel; DO → sekwencja leczenia docetaksel → inna terapia

\*\*Dłuższa krzywa KM dla grupy DO jest związana z większą liczebnością próby

**Rysunek 5.**

**Czas skumulowanego czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania CAPRO**



\* Od ok 10. miesiąca obserwacji widoczne jest rozejście się krzywych dla kabazytakselu i octanu abirateronu. Może to być wynikiem różnicy w liczbie chorych w grupach, która była ok. 2-krotnie mniejsza na początku badania w grupie KAB vs ABI. Ze względu na mniejszą liczbę chorych w grupie KAB każde zdarzenie po 10 mies. skutkuje większym przesunięciem krzywej w kierunku osi poziomej, a w konsekwencji większym spadkiem prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w ramieniu KAB.

**5.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby**

Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania DOC → KAB vs DOC → ART zostały przedstawione w 4 badaniach: *CASTOR* (publikacja *Caffo 2020*), *CAPRO* (publikacja *Puente 2019*), *Gunduz 2015* i *Houts 2014*. W badaniach zastosowano różne definicje progresji choroby:

- *CASTOR* – progresję zdefiniowano jako wystąpienie klinicznej lub radiologicznej lub biochemicznej progresji choroby lub zgonu;
- *CAPRO* – w badaniu przedstawiono wyniki dla 2 różnie zdefiniowanych progresji tj. (1) progresja kliniczna lub radiologiczna oraz (2) biochemiczna.;

- *Gonduz 2015* – progresję zdefiniowano jako wystąpienie radiologicznej lub biochemicznej progresji choroby lub zgonu;
- *Houts 2014* – brak definicji progresji choroby.

Wynik analiz podstawowych z badań wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do PFS w przypadku 2 badań *CASTOR* i *CAPRO*. W pozostałych badaniach *Gonduz 2015* i *Houts 2014* różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wyniki uzupełniających analiz uwzględniających dodatkowe zmienne, których dobór był różny w zależności od badania, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CASTOR*, *CAPRO* i *Houts 2014*). Wyniki omówiono szczegółowo poniżej.

### **CASTOR**

W badaniu *CASTOR* mediana PFS była istotnie statystycznie krótsza w grupie DOC → KAB niż w grupie DOC → ART (5,6 mies. vs 6,1 mies.). Zgodnie z informacją autorów interpretacja istotności klinicznej dla różnicy między grupami jest ograniczona. Na różnicę między grupami może wpływać m.in. czas leczenia, ponieważ ART stosuje się aż do wystąpienia progresji choroby, przy czym leczenie KAB trwa zwykle 9-10 cykli. Ponadto określono, że chorzy w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → ART byli istotnie statystycznie: młodsi, o gorszym stanie sprawności, wyższym stężeniem fosfatazy alkalicznej i PSA. Stwierdzono, że chorzy w grupie KAB to chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą.

Analiza jednowymiarowa wykazała, że jedynymi zmiennymi predykcyjnymi były: status sprawności, stężenie hemoglobiny, stężenie dehydrogenazy mleczanowej oraz rodzaj stosowanej terapii. Analiza skorygowana o różnice w stanie sprawności oraz różnice w stanie sprawności i obecności przerzutów trzewnych potwierdziła wyniki analizy podstawowej. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych.

### **CAPRO**

W badaniu *CAPRO* odnotowano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji klinicznej/radiologicznej w grupie DOC → ABI vs DOC → KAB (8,7 mies. vs 6,4 mies.). Różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji biochemicznej różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla progresji

---

biochemicznej mediana PFS w grupie DOC → KAB wyniosła 9,9 mies., a w grupie DOC → ABI 9,2 mies.

Analiza regresji Coxa uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wynik w skali Gleasona, zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między grupami zarówno w odniesieniu do progresji klinicznej/radiologicznej jak i progresji biochemicznej.

### **Gonduz 2015**

W badaniu *Gonduz 2015* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą DOC → KAB vs DOC → ABI w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (5,9 mies. vs 6,7 mies.). Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba chorych w ramieniu kontrolnym i badanych, a także brak szczegółowej charakterystyki chorych w obu grupach.

### **Houts 2014**

W badaniu *Houts 2014* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą DOC → KAB vs DOC → ABI w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (5,23 mies. vs 6,05 mies.). Analiza Coxa również nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli poniżej.

---

**Tabela 20.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ART (ENZ/ABI)		HR KAB vs ART (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]</b>							
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna/ biochemiczna/zgon	5,6 (4,93; 6,27)	299	6,1 (5,69; 6,51)	592	1,31 (1,14; 1,51)	TAK; p<0,0001
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR KAB vs ART (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna	6,4 (b/d)	44	8,7 (b/d)	100	1,75 (1,18; 2,63)	TAK; p=0,005
	Progresja biochemiczna	9,9 (b/d)	44	9,2 (b/d)	100	1,28 (0,81; 2,04)	NIE; p=0,290
<i>Gunduz 2015</i>	Progresja radiologiczna/biochemiczna/zgon	5,9 (b/d)	13	6,7 (b/d)	30	b/d	NIE; p=0,213
<i>Houts 2014</i>	Brak definicji progresji choroby	5,23 (3,39; 6,08)	60	6,05 (3,91; 7,83)	71	b/d	NIE; p=0,616 <sup>48</sup>
<b>Skumulowany czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna	b/d	44	b/d	100	1,77 (1,18; 2,65)	TAK; p=0,005
	Progresja biochemiczna	b/d	44	b/d	100	1,28 (0,81; 2,04)	NIE; p=0,290

<sup>48</sup> P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych tj. DOC → KAB, DOC → ART i DOC → inna terapia (ketokonazol, mitoksantron, związki platyny, i docetaksel). Zgodnie z informacją autorów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ww. interwencjami.

**Tabela 21.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza skorygowana o różnice w charakterystyce chorych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR KAB vs ART (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – regresja Coxa [mies.]</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna – analiza uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej <sup>49</sup>	b/d	44	b/d	100	0,89 (0,67; 1,18)	NIE; p=0,413
	Progresja biochemiczna – analiza uwzględniająca zmienne związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj. wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej <sup>50</sup>	b/d	44	b/d	100	0,82 (0,61; 1,10)	NIE; p=0,184
<i>Houts 2014</i>	Brak definicji progresji choroby – analiza uwzględniająca zmienne istotne klinicznie opisujące charakterystykę choroby i dane demograficzne tj. wiek, rasa, BMI, początkowe stadium choroby, wynik w skali Gleasona, stan sprawności, liczba schorzeń współistniejących, obecność przerzutów do koci, wątroby i płuc.	b/d	60	b/d	71	b/d	NIE; p=0,701Z

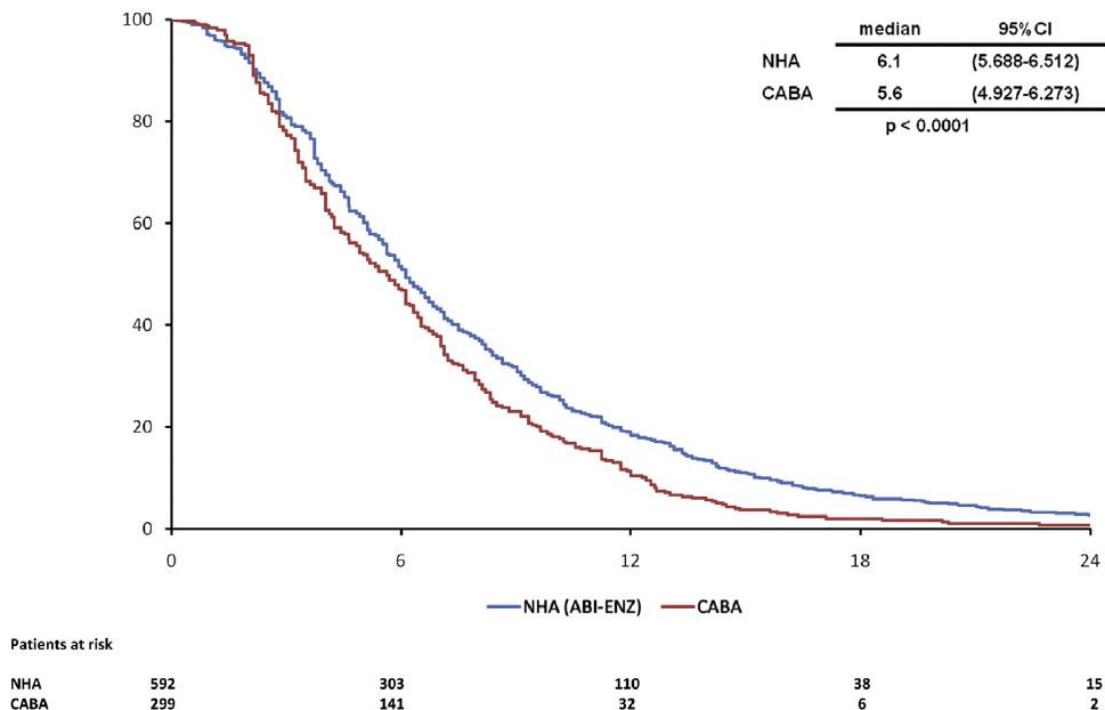
<sup>49</sup> Uwzględniono zmienne, dla których w analizie dwuzmiennych osiągnięto poziom istotności statystycznej  $p < 0,2$ .

<sup>50</sup> Uwzględniono zmienne, dla których w analizie dwuzmiennych osiągnięto poziom istotności statystycznej  $p < 0,2$ .

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ABI		HR KAB vs ART (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>Sonpavde 2015a</i>	OS – analiza uwzględniająca czynniki rokownicze, które wybrano na podstawie dostępności danych oraz ich przydatności w prognozowaniu przebiegu klinicznego lub zmienne wykorzystywane podczas stratyfikacji chorych w badaniach klinicznych. <sup>51</sup>	3,0 (2,0; 4,0)	54	4,0 (3,0; 5,0)	183	b/d	NIE; p=0,6480

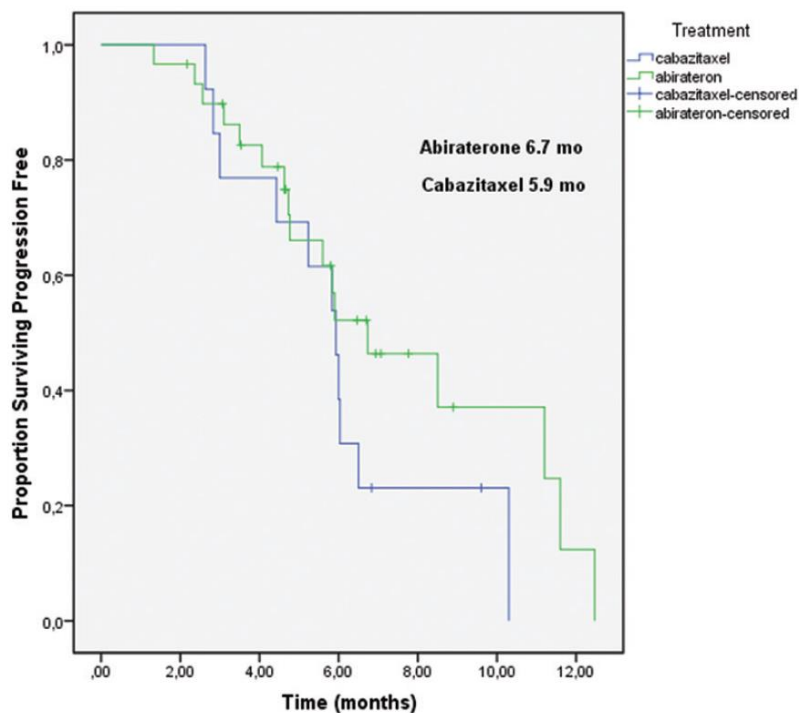
<sup>51</sup> Autorzy zidentyfikowali następujące istotne statystycznie zmienne prognostyczne dla dwulekowej sekwencji leczenia: stosowanie leków narkotycznych, czas leczenia, stężenie hemoglobiny.

**Rysunek 6.**  
**PFS od rozpoczęcia II linii leczenia na podstawie badania CASTOR**



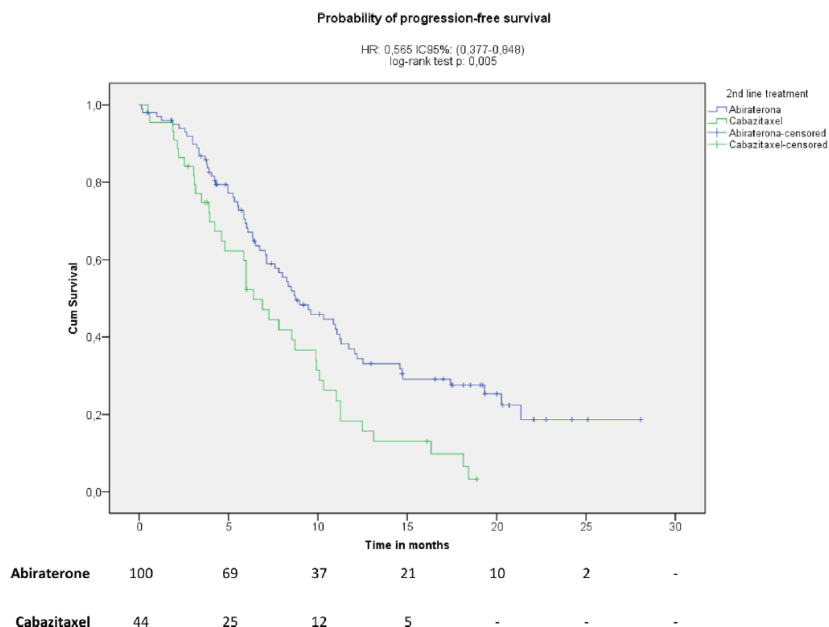
\*NHA – ang. *new hormone agent* – terapia hormonalna nowej generacji tj. enzalutamid lub octan abirateronu

**Rysunek 7.**  
**PFS od rozpoczęcia II linii leczenia na podstawie badania Gonduz 2015**





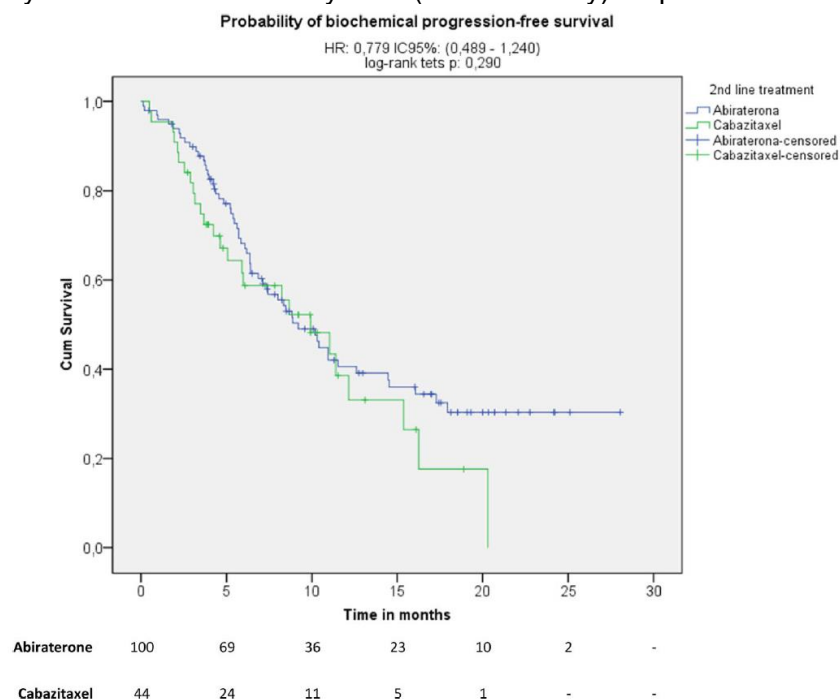
**Rysunek 8.**  
**Skumulowany PFS (kliniczny lub radiologiczny) na podstawie badania CAPRO**



\*HR odnosi się do ryzyka względnego dla porównania ABI vs KAB. Dla porównania KAB vs ABI wartość ta wynosi 1,28 (95% CI: 0,81; 2,04)

\*\*Dłuższa krzywa KM dla octanu abirateronu jest związana z większą liczebnością próby

**Rysunek 9.** Skumulowany PFS (biochemiczny) na podstawie badania CAPRO



\*HR odnosi się do ryzyka względnego dla porównania ABI vs KAB. Dla porównania KAB vs ABI wartość ta wynosi 1,77 (95%CI : 1,18; 2,65)

\*\*Dłuższa krzywa KM dla octanu abirateronu jest związana z większą liczebnością próby

---

### 5.1.3. Odpowiedź PSA

W badaniu *CASTOR* odpowiedź PSA występowała istotnie statystycznie częściej w grupie DOC → KAB niż w grupie DOC → ART (43,7% vs 37,3%). W badaniu *Caffo 2015* stwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi PSA u chorych z grupy DOC → KAB niż w grupie DOC → ABI (ok. 47% vs 31%). Z kolei dla porównania z DOC → ENZ różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *CAPRO* różnica między grupą DOC → KAB vs DOC → ABI nie była istotna statystycznie (32,3% vs 47,3%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 22.**  
**Odpowiedź PSA**

Badanie (publikacja)	DOC → KAB		DOC → ART (ENZ/ABI)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)								
<i>CASTOR (Caffo 2020)</i>	b/d (43,7)	b/d	b/d (37,3%)	b/d	n/o*	n/o*	TAK; p=0,05	n/o
Badanie (publikacja)	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)								
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	10 (32,3)	31	43 (47,3)	91	0,53 (0,23; 1,25)	-0,15 (-0,34; 0,04)	NIE	n/d
<i>Caffo 2015</i>	42 (47,2)	89	44 (30,8)	143	2,01 (1,16; 3,47)	0,16 (0,04; 0,29)	TAK	NNT=7 (4; 25)
Badanie (publikacja)	DOC → KAB		DOC → ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)								
<i>Caffo 2015</i>	42 (47,2)**	89	10 (35,7)	28	1,61 (0,67; 3,87)	0,11 (-0,09; 0,32)	NIE	n/d

\*niemożliwe do obliczenia, autorzy nie określili liczby chorych w każdej z grup terapeutycznych. W publikacji umieszczono informację, że dane dotyczące stężenia PSA były dostępne u 966 (87,9%) chorych spośród wszystkich chorych włączonych do badania.

---

#### 5.1.4. Ocena bólu

Ocenę bólu przedstawiono w badaniu *Houts 2014*. Na początku badania (w momencie rozpoczęcia II linii leczenia) u wyższego odsetka chorych w grupie DOC → ABI niż w grupie DOC → KAB stwierdzono ból o nasileniu co najmniej łagodnym. Z kolei różnica między częstością występowania bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na początku badania nie była istotna statystycznie.

Ocena bólu w dowolnym momencie w czasie badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do bólu o nasileniu co najmniej łagodnym oraz bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 23.**  
**Ocena bólu na podstawie badania *Houts 2014***

Badanie (publikacja)	OBS	Ocena bólu	DOC → KAB		DOC → ABI		IS**
			n (%)*	N	n (%)*	N	
<b>Ocena bólu</b>							
<i>Houts 2014</i>	Początek badania	Ból o nasileniu co najmniej łagodnym	34 (56,7)	60	56 (78,9)	71	TAK; p <0,024
	Dowolny moment w czasie badania		42 (70,0)	60	60 (84,5)	71	NIE; p=0,062
	Początek badania	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	22 (36,7)	60	19 (26,8)	71	NIE; p=0,289
	Dowolny moment w czasie badania		37 (61,7)	60	35 (49,3)	71	NIE; p=0,126

\*obliczenia na podstawie % przedstawionego w publikacji

\*\*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych tj. DOC → KAB, DOC → ART i DOC → inna terapia (ketokonazol, mitoksantron, związki platyny, i docetaksel). W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

---

## 6. Ocena skuteczności KAB vs BSC

### 6.1. Wyniki badań randomizowanych *TROPIC* i *CARD*

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC. W żadnym z odnalezionych badań nie przedstawiono wyników dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej ART (ENZ lub ABI) i docetakselem (w dowolnej kolejności). W związku z powyższym efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie badań randomizowanych *TROPIC* i *CARD*. Przyjęte założenia ww. porównania omówiono szczegółowo w Rozdziale 3.8.1.

Skuteczność DOC → ART → KAB względem komparatora została oceniona na podstawie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- czas do wystąpienia progresji nowotworu wg RECIST;
- czas do wystąpienia progresji PSA;
- obiektywna odpowiedź na leczenie;
- odpowiedź PSA;
- czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym;
- ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 6.1.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *TROPIC* (publikacja *de Bono 2010*) wykazano **istotnie statystycznie dłuższe przeżycia całkowite w grupie DOC → KAB vs DOC → MIT**, odpowiadające 30% redukcji ryzyka względnego zgonu (HR=0,70 (95%CI: 0,59; 0,83)). Mediana OS w grupie DOC → KAB wyniosła 15,1 mies., a w grupie DOC → MIT 12,7 mies.

Zaktualizowane wyniki z badania *TROPIC* (publikacja *Oudard 2011*) wskazują na **utrzymywanie się istotnej statystycznie dłuższej mediany OS w grupie DOC → KAB vs DOC → MIT**. W grupie DOC → KAB obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 28% w porównaniu z grupą DOC → MIT (HR=0,72 (95% CI: 0,61; 0,84)).

W badaniu *CARD* wykazano **istotną statystycznie redukcję (o 36%) ryzyka wystąpienia zgonu w grupie DOC, ART → KAB w porównaniu z grupą DOC, ART → ART** (HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89)). Mediana OS w grupie DOC, ART → KAB wyniosła 13,6 mies., a w grupie DOC, ART → ART 11,0 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 24.**  
Czas przeżycia całkowitego; DOC → KAB vs DOC → MIT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego [mies.]</b>							
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	15,1 (14,1; 16,3)	378	12,7 (11,6; 13,7)	377	0,70 (0,59; 0,83)	TAK; p <0,0001
<i>TROPIC (Oudard 2011)</i>	25,5 (20,7; 30,0) Data odcięcia: 10.03.2010 r.	15,1 (14,1; 16,3)	378	12,7 (11,6; 13,7)	377	0,72 (0,61; 0,84)	TAK; p <0,0001

**Tabela 25.**  
Czas przeżycia całkowitego; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART

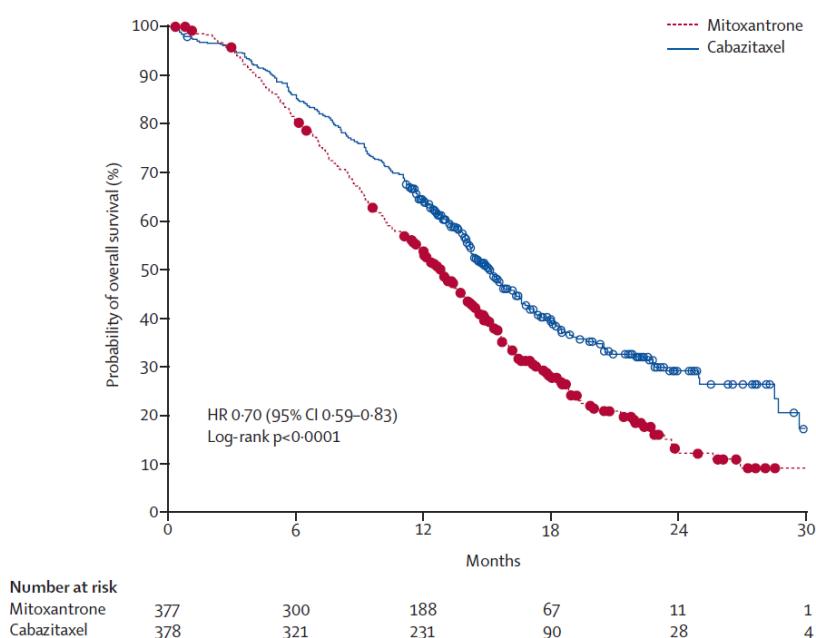
Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR)* [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego [mies.]</b>							

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR)* [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	13,6 (11,5; 17,5)	129	11,0 (9,2; 12,9)	126	0,64 (0,46; 0,89)	TAK; p=0,008

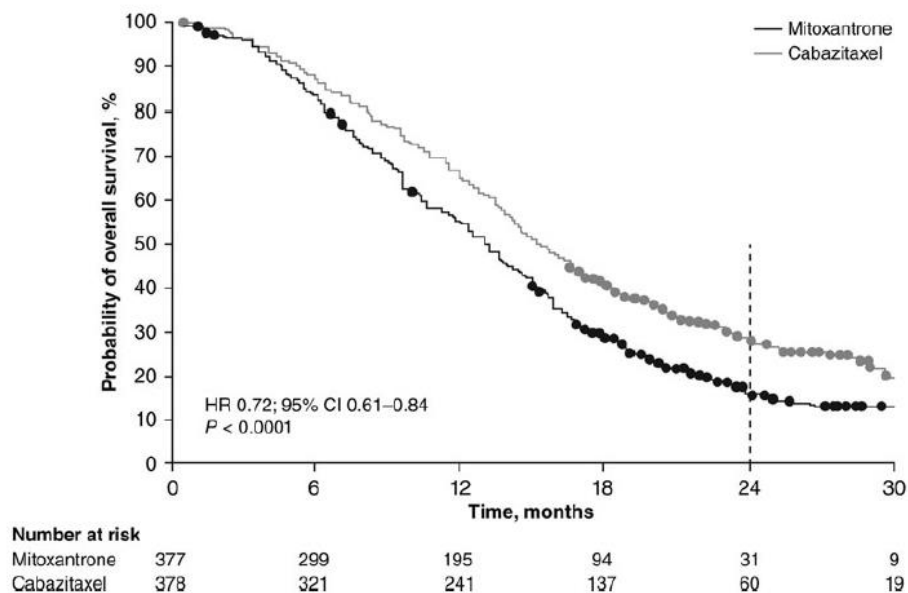
\*wartość IQR przedstawiono w publikacji *Fizazi 2020*



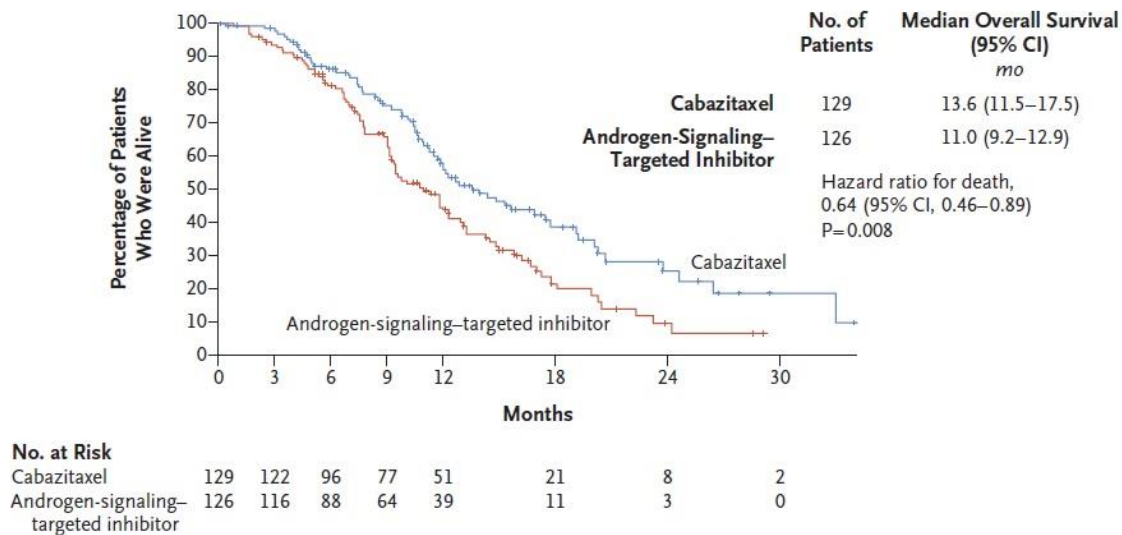
**Rysunek 10.**  
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *TROPIC* (data odcięcia: 25.09.2009 r.)



**Rysunek 11.**  
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *TROPIC* (data odcięcia: 10.03.2010 r.)



**Rysunek 12.**  
**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania CARD**



### 6.1.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *TROPIC* wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycia wolne od progresji choroby w grupie DOC → KAB vs DOC → MIT, odpowiadające 26% redukcji ryzyka względnego progresji choroby (HR=0,74 (95% CI: 0,64; 0,86)). Mediana PFS w grupie DOC → KAB wyniosła 2,8 mies., a w grupie DOC → MIT 1,4 mies.

W badaniu *CARD* w grupie DOC, ART → KAB wykazano istotne statystycznie zmniejszenie (o 46%) ryzyka wystąpienia progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania w porównaniu z DOC, ART → ART (HR=0,54 (95%CI: 0,40; 0,73)). Mediana PFS w grupie DOC, ART → KAB wyniosła 8,0 mies., a w grupie DOC, ART → ART 3,7 mies.

W badaniu *CARD* kabazytaksel wykazywał istotną statystycznie wyższą skuteczność w odniesieniu do PFS ocenianego na podstawie metody obrazowania względem grupy kontrolnej niezależnie od zastosowanego ART (ENZ lub ABI). W publikacji zaznaczono również, że parametr HR dla porównania KAB vs ENZ wyniósł HR=0,57 (95%CI: 0,36; 0,90), a dla porównania KAB vs ABI HR=0,44 (95% CI: 0,29; 0,67).

W badaniu *TROPIC* przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym, obejmującym kilka definicji progresji (na PFS składały się: progresja nowotworu, progresja PSA, progresja bólu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny). W badaniu *CARD* pierwszorzędowy punkt końcowy jakim była progresja określona na podstawie metody obrazowania (ang. *Imaging-Based PFS*) obejmowała progresję nowotworu, progresję w obrębie kości lub zgon. W związku z tym, że definicja PFS w badaniu *TROPIC* była najszersza, możliwe było wcześniejsze wykrycie progresji choroby, a więc trudniej było osiągnąć dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]</b>							
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	2,8 (2,4; 3,0)	378	1,4 (1,4; 1,7)	377	0,74 (0,64; 0,86)	TAK; p <0,0001

**Tabela 27.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]</b>							
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	8,0 (5,7; 9,2)	129	3,7 (2,8; 5,1)	126	0,54 (0,40; 0,73)	TAK; p <0,001
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby [mies.]</b>							
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	4,4 (3,6; 5,4)	129	2,7 (2,4; 2,8)	126	0,52 (0,40; 0,68)	TAK; p <0,001

**Tabela 28.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ABI → ENZ**

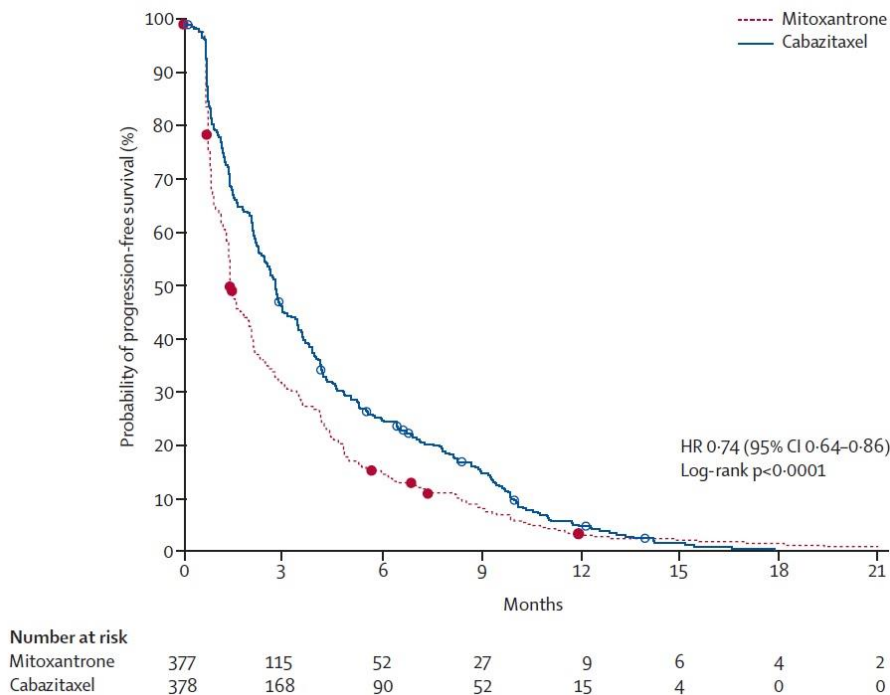
Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ABI → ENZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]</b>							
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	b/d	129	b/d	66	0,57 (0,36; 0,90)	TAK

**Tabela 29.**

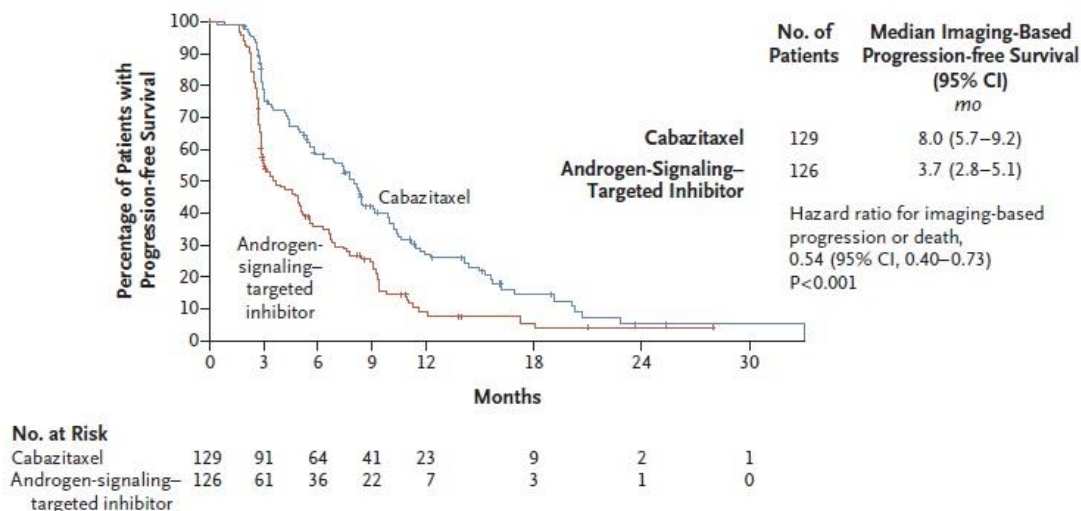
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ENZ → ABI**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ENZ → ABI		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania [mies.]							
<i>CARD</i> (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	b/d	129	b/d	58	0,44 (0,29; 0,67)	TAK

**Rysunek 13.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania TROPIC (data odcięcia: 25.09.2009 r.)**



**Rysunek 14.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania na podstawie badania CARD**



### 6.1.3. Czas do wystąpienia progresji nowotworu

W badaniu *TROPIC* mediana czasu do progresji nowotworu wynosiła 8,8 mies. w grupie DOC → KAB oraz 5,4 mies. w grupie DOC → MIT. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru HR wyniosła 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 30.**  
Czas do wystąpienia progresji nowotworu; DOC → KAB vs DOC → MIT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia progresji nowotworu [mies.]							
<i>TROPIC</i> (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	8,8 (3,9; 12,0)	378	5,4 (2,3; 10,0)	377	0,61 (0,49; 0,76)	TAK; p < 0,0001

### 6.1.4. Czas do wystąpienia progresji PSA

W badaniu *TROPIC* mediana czasu do progresji PSA była istotnie statystycznie dłuższa w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → MIT (6,4 mies. vs 3,1 mies.). Wartość parametru HR wyniosła 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 31.**  
Czas do wystąpienia progresji PSA; DOC → KAB vs DOC → MIT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia progresji PSA [mies.]							
<i>TROPIC</i> (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	6,4 (2,2; 10,1)	378	3,1 (0,9; 9,1)	377	0,75 (0,63; 0,90)	TAK; p=0,001

---

### 6.1.5. Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie analizowano wśród chorych z chorobą mierzalną, którą definiowano jako wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej wg kryteriów RECIST.

W badaniu *TROPIC* obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DOC → KAB vs DOC → MIT tj. kolejno u 14,4% oraz 4,4% chorych.

W badaniu *CARD* obiektywna odpowiedź na leczenie również występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych KAB w porównaniu z leczeniem ART (36,5% vs 11,5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---



**Tabela 32.**  
**Obiektywna odpowiedź na leczenie; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
Obiektywna odpowiedź na leczenie									
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	29 (14,4)	201	9 (4,4)	204	3,65 (1,68; 7,93)	0,10 (0,04; 0,16)	TAK	NNT=10 (7; 25)

**Tabela 33.**  
**Obiektywna odpowiedź na leczenie; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
Obiektywna odpowiedź na leczenie									
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	23 (36,5)	63	6 (11,5)	52	4,41 (1,63; 11,90)	0,25 (0,10; 0,40)	TAK	NNT=4 (3; 10)

---

### 6.1.6. Odpowiedź PSA

W badaniu *TROPIC* odpowiedź PSA występowała istotnie statystycznie częściej w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → MIT (39,2% vs 17,8%).

W badaniu *CARD* odpowiedź PSA również występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych KAB w porównaniu z leczeniem ART (35,7% vs 13,5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 34.**  
**Odpowiedź PSA; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)</b>									
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	129* (39,2)	329	58* (17,8)	325	2,97 (2,07; 4,26)	0,21 (0,15; 0,28)	TAK	NNT=5 (4; 7)

\*wyznaczone na podstawie % przedstawionego w publikacji

**Tabela 35.**  
**Odpowiedź PSA; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)</b>									
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	41 (35,7)	115	15 (13,5)	111	3,55 (1,82; 6,89)	0,22 (0,11; 0,33)	TAK	NNT=5 (4; 10)

### 6.1.7. Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

W badaniu *CARD* odnotowano brak istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym między grupą badaną i kontrolną (HR=0,59 (95%CI: 0,35; 1,01)).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 36.**  
Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym [mies.]</b>							
<i>CARD</i> (de Wit 2019)	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	n/o (20,0; n/o)	129	16,7 (10,8; n/o)	126	0,59 (0,35; 1,01)	NIE; p=0,05

---

### **6.1.8. Częstość występowania objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym**

Objawowe zdarzenia kostne w badaniu *CARD* obserwowano u ok. 19% chorych w grupie KAB oraz u 19% chorych w grupie ART. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Objawowe zdarzenie kostne obejmowało następujące zdarzenia: radioterapia w celu łagodzenia bólu kości, kompresja rdzenia kręgowego, patologiczne złamanie kości i operacja kości. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 37.**

**Częstość występowania objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; DOC, ART → ART vs DOC, ART → ART**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Objawowe zdarzenie związane z układem kostnym</b>										
<b>CARD (Fizazi 2020)</b>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	Jakiegokolwiek objawowe zdarzenie związane z układem kostnym	24 (18,6)	129	35 (27,8)	126	0,59 (0,33; 1,07)	-0,09 (-0,19; 0,01)	NIE	n/d
		Radioterapia w celu łagodzenia bólu kości	14 (10,9)	129	23 (18,3)	126	0,55 (0,27; 1,12)	-0,07 (-0,16; 0,01)	NIE	n/d
		Kompresja rdzenia kręgowego	4 (3,1)	129	4 (3,2)	126	0,98 (0,24; 3,99)	-0,00 (-0,04; 0,04)	NIE	n/d
		Patologiczne złamanie kości	6 (4,7)	129	8 (6,3)	126	0,72 (0,24; 2,14)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE	n/d
		Operacja kości	0 (0,0)	129	0 (0,0)	126	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	n/d

## 6.1.9. Ocena bólu

### 6.1.9.1. Progresa bólu

W badaniu *TROPIC* wartość parametru HR wykazała na zbliżony czas przeżycia do progresji bólu w grupie DOC → KAB oraz DOC → MIT (HR=0,91 (95%CI: 0,69; 1,19)). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *CARD* czas do progresji bólu był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych KAB w porównaniu z ART (HR=0,55 (95%CI: 0,32; 0,97)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 38.**  
Czas do progresji bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do progresji bólu [mies.]							
<i>TROPIC</i> (de Bono 2010)	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	11,1 (2, n/o)	378	n/o	377	0,91 (0,69; 1,19)	NIE; p=0,52

**Tabela 39.**  
Czas do progresji bólu; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do progresji bólu [mies.]							
<i>CARD</i> (Fizazi 2020)	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	n/o (n/o; n/o)	111	8,5 (4,9; n/o)	109	0,55 (0,32; 0,97)	TAK; p=0,035

### 6.1.9.2. Odpowiedź w odniesieniu do bólu

W badaniu *TROPIC* odpowiedź w odniesieniu do bólu występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupie DOC → KAB i DOC → MIT (9,2% vs 7,7%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *CARD* raportowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi w odniesieniu do bólu w grupie DOC, ART → KAB w porównaniu z grupą DOC, ART → ART (45,0% vs 19,3%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---



**Tabela 40.**  
Odpowiedź w odniesieniu do bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź w odniesieniu do bólu									
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	16 (9,2)*	174	13 (7,7)*	168	1,21 (0,56; 2,59)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE	n/d

\*wyznaczone na podstawie % przedstawionego w publikacji

**Tabela 41.**  
Odpowiedź w odniesieniu do bólu; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź w odniesieniu do bólu									
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	50 (45,0)*	111	21 (19,3)	109	3,43 (1,88; 6,29)	0,26 (0,14; 0,38)	TAK	NNT=4 (3; 8)

\*w publikacji *Fizazi 2020* wskazano 51 (46%) chorych

---

### 6.1.9.3. Natężenie bólu

W badaniu *TROPIC* oceniano występowanie poprawy lub pogorszenia bólu oraz brak zmian w ocenie bólu wg skali PPI.

Natężenie bólu uległo poprawie, pozostało bez zmian lub pogorszyło się u porównywalnego odsetka chorych w grupie DOC → KAB vs DOC → MIT tj. odpowiednio u 21,3% vs 18,2% chorych poprawiło się, 46,2% vs 49,7% nie uległo zmianie, 32,4% vs 32,1% pogorszyło się. Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania poprawy, braku zmian i pogorszenia natężenia bólu wg PPI nie była istotna statystycznie.

Zgodnie z informacją wskazaną w publikacji *Bahl 2013a* średni dzienny wskaźnik oceny bólu (ang. *average daily pain performance index*) wg PPI był niższy w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → MIT, MD=0,138 (95% CI: -0,27; -0,01), p=0,035.

Z kolei na podstawie średniej, skumulowanej powierzchni pod krzywą (AUC) dla PPI stwierdzono, że u chorych leczonych kabazytakselem pojawiła się tendencja do występowaniu bólu o mniejszym stopniu nasilenia pod koniec leczenia w porównaniu z grupą leczoną mitoksantronem [Oudard 2011].

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 42.**  
**Natężenie bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punk końcowy	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Natężenie bólu wg PPI</b>										
<b>TROPIC (Bahl 2013a)</b>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Natężenie bólu – poprawa	71 (21,3)	333	59 (18,2)	324	1,22 (0,83; 1,79)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE	n/d
		Natężenie bólu – bez zmian	154 (46,2)	333	161 (49,7)	324	0,87 (0,64; 1,18)	-0,03 (-0,11; 0,04)	NIE	n/d
		Natężenie bólu - pogorszenie	108 (32,4)	333	104 (32,1)	324	1,02 (0,73; 1,41)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE	n/d

\*liczba chorych, u których została przeprowadzona ocena wg PPI została opublikowana w *ab. conf. EAU 2011*

---

## 6.1.10. Jakość życia

### 6.1.10.1. Stopień sprawności wg ECOG

W badaniu *TROPIC* oceniano częstość występowania braku zmiany, poprawy oraz pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG. Na początku badania u większości chorych raportowano stan sprawności wg ECOG  $\leq 1$ .

Stan sprawności wg ECOG uległ poprawie, pozostał bez zmian lub pogorszył się u porównywalnego odsetka chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  KAB oraz DOC  $\rightarrow$  MIT. Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania poprawy, braku zmian i pogorszenia wyniku wg ECOG nie była istotna statystycznie.

U większości chorych stan sprawności wg ECOG pozostał bez zmian (79,3% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  KAB oraz 78,0% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  MIT). Poprawę stanu sprawności raportowano u 1,1% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  KAB oraz u 2,2% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  MIT. Z kolei pogorszenie się stanu sprawności wg ECOG stwierdzono u 19,6% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  KAB oraz u 19,8% chorych w grupie DOC  $\rightarrow$  MIT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Rysunek 15.**  
**Stopień sprawności wg ECOG; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punk końcowy	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	NNT/NNH (95% CI)
			n* (%)	N**	n* (%)	N**				
<b>Stopień sprawności wg ECOG</b>										
<b>TROPIC (Oudard 2011)</b>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Poprawa stanu sprawności wg ECOG	4 (1,1)	357	8 (2,2)	364	0,50 (0,15; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	n/d
		Stan sprawności wg ECOG bez zmian	283 (79,3)	357	284 (78,0)	364	1,08 (0,75; 1,54)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE	n/d
		Pogorszenie stanu sprawności wg ECOG	70 (19,6)	357	72 (19,8)	364	0,99 (0,69; 1,43)	-0,0017 (-0,0598; 0,0563)	NIE	n/d

\*wyznaczone na podstawie % przedstawionego w publikacji

\*\*liczba chorych, u których została przeprowadzona ocena wg skali ECOG została opublikowana w *ab. konf. EAU 2011*

### 6.1.10.2. Czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG

W badaniu *TROPIC* czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG był krótszy w grupie DOC → KAB w porównaniu z grupą DOC → MIT, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,776 (95% CI: 0,558; 1,080).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej

**Tabela 43.**

**Czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG; DOC → KAB vs DOC → MIT**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	DOC → KAB		DOC → MIT		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N*	Mediana (95% CI)	N*		
<b>Czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG [mies.]</b>							
<i>TROPIC (Bahl 2013a)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	b/d	357	b/d	364	0,776 (0,558; 1,080)	NIE; p=0,1328

\*liczba chorych, u których została przeprowadzona ocena wg skali ECOG została opublikowana w *ab. konf. EAU 2011*

### 6.1.11. Czas do pogorszenia się wyniku wg FACT

W badaniu *CARD* mediana czasu do pogorszenia całkowitego wyniku wg FACIT- P wyniosła w grupie leczonej KAB 14,8 mies. (95%CI: 6,3; n/o) a w grupie leczonej ART 8,9 mies. (95%CI: 6,3; n/o). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Czas do pogorszenia się wyniku był istotnie statystycznie dłuższy w grupie DOC, ART → KAB w porównaniu z grupą DOC, ART → ART dla podskali samopoczucia emocjonalnego oraz podskali oceniającej ból. Dla pozostałych podskali tj. wskaźnika wyników badań, samopoczucia fizycznego, samopoczucia społeczne/rodzinnego, samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz podskali raka prostaty różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 44.**  
**Czas do pogorszenia wyniku wg FACT; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	DOC, ART → KAB		DOC, ART → ART		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	N		
<b>Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]</b>								
<b>CARD</b> <i>(Fizazi 2020)</i>	9,2 (5,6; 13,1) Data odcięcia: 27.03.2019 r.	FACT-P – wynik całkowity	14,8 (6,3; n/o)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	0,72 (0,44; 1,20)	NIE
		FACT-G – wynik całkowity	14,8 (8,8; n/o)	108	11,4 (11,4; n/o)	114	0,71 (0,42; 1,18)	NIE
		Wskaźnik wyników badań	14,8 (8,5; n/o)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	0,65 (0,39; 1,09)	NIE
		Samopoczucie fizyczne	14,8 (4,9; n/o)	108	8,9 (4,3; n/o)	114	0,82 (0,51; 1,30)	NIE
		Samopoczucie społeczne/rodzinne	14,8 (7,9; 14,8)	108	8,9 (6,3; n/o)	114	1,03 (0,61; 1,73)	NIE
		Samopoczucie emocjonalne	n/o ( n/o; n/o)	108	13,7 (6,3; n/o)	114	0,46 (0,25; 0,87)	TAK; p=0,015
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	n/o (5,9; n/o)	108	8,9 (4,8; n/o)	114	0,81 (0,51; 1,28)	NIE
		Podskala dla raka prostaty	14,8 (9,8; n/o)	108	8,9 (4,8; n/o)	114	0,68 (0,42; 1,08)	NIE
		Podskala oceniająca ból	10,4 (8,5; n/o)	108	8,9 (4,9; n/o)	114	0,74 (0,46; 1,19)	TAK; p <0,001

## 7. Zestawienie wyników skuteczności z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

W niniejszym rozdziale zestawiono wyniki badań pierwotnych dla różnych sekwencji leczenia, w których chorzy stosowali kabazytaksel po niepowodzeniu leczenia docetakselem:

- DOC → KAB;
- ART (ENZ/ABI) → DOC → KAB;
- DOC → ART (ENZ/ABI) → KAB;
- DOC → ABI → KAB;
- DOC → ENZ → KAB.

Zgodnie z powyższym dla sekwencji leczenia DOC → ART → KAB dostępne były badania, w których chorzy stosowali ENZ lub ABI oraz badania, w których stosowano jedynie ABI lub ENZ. Z kolei dla sekwencji leczenia ART → DOC → KAB odnaleziono badania, w których chorzy stosowali ENZ lub ABI.

**W niniejszym rozdziale uwzględniono wyłącznie badania pierwotne, w których opublikowano wyniki zarówno PFS jak i OS.**

Ocenę skuteczności dla ww. sekwencji leczenia przeprowadzono w oparciu o 17 badań pierwotnych:

- eksperymentalne: *CABARESC, TROPIC, CARD*;
- obserwacyjne, prospektywne: *CAPRISTANA, Conteduca 2019, Cicero 2017, Lee 2014, Pezaro 2014, Buonerba 2013*;
- obserwacyjne, retrospektywne: *Angelergues 2018, Kongsted 2016, Caffo 2015, Angelergues 2014, Miyake 2021, Delanoy 2018, Al Nakouzi 2015, Wissing 2015*.

Mediana cykli leczenia kabazytakselem zawierała się w zakresie od 4 do 8 cykli, przy czym w największej liczbie badań mediana cykli wyniosła 6.

Podczas interpretacji wyników należy pamiętać o zróżnicowaniu badań pod względem wyjściowej charakterystyki populacji. Czynniki takie jak stan sprawności, rodzaj przerzutów, stopień złośliwości nowotworu czy chociażby czas trwania leczenia mogą różnić się między



---

badaniami, co może mieć wpływ na oceniane punkty końcowe. Szczegółowa charakterystyka chorych została zaprezentowana w Rozdziale 3.8.

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

- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- odpowiedzi PSA;
- jakość życia

## 7.1. OS, PFS, odpowiedź PSA

Szczególną uwagę należy zwrócić na różnice w definiowaniu progresji choroby między badaniami. W większości badań oceniano złożoną progresję choroby, na którą składały się: progresja radiologiczna, biochemiczna (PSA) lub kliniczna. W części badań progresja choroby obejmowała progresję radiologiczną/kliniczną lub progresję radiologiczną/PSA. Rzadziej do oceny progresji choroby stosowano wyłącznie biochemiczną progresję choroby. Należy zauważyć, iż w przypadku najszerszej definicji progresji możliwe jest jej wcześniejsze wykrycie, a więc trudniej jest osiągnąć dłuższy czas PFS. Nie zawsze autorzy zdefiniowali jak określano każdą z wymienionych progresji choroby lub ich definicje mogły się różnić np. progresja kliniczna mogła obejmować progresję bólu (badanie *Buonerba 2013*), wystąpienie bólu w miejscu, w którym wcześniej nie występował (badanie *Cicero 2017*) czy progresję objawów określoną jako pogorszenie stanu sprawności wg ECOG i/lub nasilenie bólu (badanie *Lee 2014*). Na długość mediany PFS wpływa również częstość wykonywania badań obrazowych, która może przyczyniać się do skrócenia lub wydłużenia obserwowanego PFS lub skutkować nie wykryciem progresji. Nie we wszystkich badaniach wskazano w jakich przedziałach czasowych dokonywano oceny PFS lub okresy te mogły się różnić między badaniami.

Reasumując, w części włączonych badań odnotowano braki w szczegółowym opisie mierzonych parametrów oraz różnice w definicjach progresji choroby, które obok różnic w charakterystyce wyjściowej chorych, mogą mieć wpływ na rozrzut obserwowanych wartości PFS.

---

Ponadto, chociaż odpowiedź PSA odzwierciedla aktywność leczenia mCRPC w codziennej praktyce klinicznej (ponieważ poziomy PSA są rutynowo oceniane), wartość tego parametru jako surogatowego punktu końcowego jest ograniczona. W konsekwencji, OS stanowi najbardziej wiarygodną miarę wyników klinicznych [Caffo 2015].

Szczegółowe definicje punktów końcowych zaprezentowano poniżej.

**Tabela 45.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
<b>Skuteczność</b>		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>	<i>Miyake 2021</i>	Brak definicji.
	<i>CARD</i>	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>CABARESC</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>Conteduca 2019</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub utraty chorego z okresu obserwacji.
	<i>Angelergues 2018</i>	W celu oceny wpływu sekwencji leczenia na wyniki kliniczne w badaniu mierzono medianę OS od rozpoczęcia leczenia mCRPC, od rozpoczęcia leczenia DOC oraz od rozpoczęcia leczenia KAB.
	<i>Cicero 2017</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty ostatniej obserwacji, zgonu lub daty ostatniego dnia obserwacji pod kątem OS.
	<i>Kongsted 2016</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>Al Nakouzi 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub ostatniej daty obserwacji.
	<i>Caffo 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu.
	<i>Sonpavde 2015a</i>	OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia II linii do wystąpienia zgonu lub daty cenzury danych jeśli u chorego nie odnotowano zgonu.
	<i>CABARESC</i>	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpieniu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>Angelergues 2014</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu.
	<i>Lee 2014</i>	Brak definicji OS.
	<i>Pezaro 2014</i>	OS oszacowano na podstawie nomogramu <i>Armstronga</i> dla mężczyzn z CRPC, u których zastosowano chemioterapię [Armstrong 2007].
<i>Buonerba 2013</i>	OS mierzono od daty włączenia chorego do badania do wystąpienia zgonu.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	<i>TROPIC</i>	OS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu.
	<i>Delaney 2018</i>	OS mierzono od rozpoczęcia leczenia I, II lub III linii leczenia wydłużającego życie (DOC, ART lub KAB) do wystąpienia zgonu dla każdej z analizowanych sekwencji leczenia.
	<i>Wissing 2015</i>	OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia II linii do wystąpienia zgonu lub daty cenzury, niezależnie od terapii stosowanych w dalszej linii.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	<i>Miyake 2021</i>	W badaniu oceniano biochemiczną progresję choroby (PFS-PSA).
	<i>CARD</i>	<p>W badaniu przedstawiono wyniki dla PFS określonego na podstawie metody obrazowania (ang. <i>Imaging-Based PFS</i>), który definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji nowotworu wg kryteriów RECIST, progresji zmian w obrębie kości wg kryteriów PCWG2 lub zgonu.</p> <p>Dodatkowo (drugorzędowy punkt końcowy) przedstawiono PFS zdefiniowany jak czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek udokumentowanego zdarzenia spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja radiologiczna nowotworu wg kryteriów RECIST oraz PCWG2;</li> <li>• progresja objawów;</li> <li>• progresja bólu;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>
	<i>CAPRISTANA</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresję choroby definiowano jako progresję guza lub progresję kliniczną lub wzrost PSA w czasie lub po leczeniu kabazytakselem.</p>
	<i>Conteduca 2019</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze lub czas do ostatniej oceny guza.</p> <p>Progresję radiologiczną choroby oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1.</p>
	<i>Angelergues 2018</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznej i/lub klinicznej progresji choroby (progresji objawów) lub zgonu
	<i>Cicero 2017</i>	<p>PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Nie określono jakie rodzaje progresji składały się na PFS, przy czym opisano, że u chorych wykonywano TK klatki piersiowej i jamy brzusznej średnio co 6 mies., za każdym razem na początku badania oraz za każdym razem gdy odnotowano wzrost PSA lub objawy progresji klinicznej (nowe miejsca objęte bólem), a następnie co 12 mies.</p>
	<i>Kongsted 2016</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia progresji choroby (radiologicznej, PSA i/lub klinicznej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	<i>Al Nakouzi 2015</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby (PSA lub radiologicznej) lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze.
	<i>Caffo 2015</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby, którą definiowano zgodnie z kryteriami PCWG2. Nie określono jakie rodzaje progresji składały się na PFS, przy czym PCWG2 zaleca ocenę progresji radiologicznej, klinicznej i PSA.
	<i>CABARESC</i>	Przedstawiono informacje, że w badaniu oceniano PFS-PSA na podstawie kryteriów PCWG2. PCWG2 definiuje progresję PSA jako wzrost PSA o 25% powyżej najniższego (nadir) lub wyjściowego poziomu, w zależności od tego która wartość jest niższa oraz bezwzględny wzrost PSA o $2 \geq \text{ng/ml}$ .
	<i>Angelergues 2014</i>	W badaniu oceniano radiologiczną i/lub kliniczną progresję choroby zgodnie z kryteriami PCWG2.
	<i>Lee 2014</i>	W badaniu oceniano czas do wystąpienia złożonej progresji. Złożoną progresję definiowano jako wystąpienie $\geq 1$ progresji określonych wg kryteriów PCWG2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji PSA;</li> <li>• progresji w obrębie tkanek miękkich wg RECIST;</li> <li>• progresji określonej radiologicznie (zdefiniowanej jako pojawienie się <math>\geq 2</math> zmian związanych z rakiem prostaty);</li> <li>• zdarzenia kostnego (zdefiniowanego jako złamanie lub ból kości powodujący konieczność radioterapii lub zabiegu chirurgicznego);</li> <li>• progresji objawów (zdefiniowanej jako pogorszenie stanu sprawności wg ECOG i/lub nasilenie bólu).</li> </ul>
	<i>Pezaro 2014</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji ocenianej na podstawie PSA, progresji nowotworu, progresji klinicznej lub zgonu.
	<i>Buonerba 2013</i>	PFS definiowano jako czas od włączenia chorego do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. U chorego stwierdzano progresję choroby jeśli wystąpiła progresja radiologiczna oceniana na podstawie TK lub scyntygrafii kości lub jeśli wystąpiła jednocześnie progresja PSA i progresja bólu. Ww. progresje definiowano w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja PSA – wzrost o <math>\geq 25\%</math> powyżej nadir pod warunkiem, że bezwzględny wzrost PSA wyniósł <math>\geq 5 \mu\text{g/ml}</math> u chorych bez odpowiedzi PSA lub wzrost o <math>\geq 50\%</math> powyżej nadir u chorych z odpowiedzią PSA;</li> <li>• progresja bólu – wzrost PPI (mediana) o <math>\geq 1</math> pkt. względem wartości referencyjnej lub wzrost o <math>\geq 25\%</math> w średniej punktacji oceniającej zużycie leków przeciwbólowych lub konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej;</li> <li>• progresja radiologiczna – progresja zmian mierzalnych oceniona na podstawie TK i kryteriów RECIST, progresja radiologiczna w obrębie kości określona na podstawie scyntygrafii kości i zdefiniowana jako pojawienie się <math>\geq 2</math> nowych zmian potwierdzonych podczas 2 kolejnych ocen.</li> </ul>
<i>TROPIC</i>	PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji PSA, progresji nowotworu, progresji bólu lub zgonu.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	<i>Delaney 2018</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji radiologicznej choroby wg PCWG2 lub zgonu. Ocenę PFS zebrano na podstawie raportów z konsultacji oraz raportów radiologa.
	<i>Wissing 2015</i>	PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Progresję stwierdzano, gdy nastąpiła progresja PSA, progresja radiologiczna (określona na podstawie TK/MRI/RTG/scyntygrafii kości), progresja objawów (ból lub innych objawów klinicznych) i/lub zgon, zgodnie z kryteriami PCWG2.  Wystąpienia jednej z ww. progresji kwalifikowało do wystąpienia zdarzenia PFS, za wyjątkiem progresji objawów. Progresja objawów bez progresji radiologicznej lub progresji PSA mogła być wynikiem subiektywnej oceny chorego, bez związku z progresją CRPC (chyba, że objawy były związane z dopasowaniem leczenia np. zwiększeniem dawki stosowanych leków przeciwbólowych czy przerwaniem leczenia).
Odpowiedź PSA	<i>Miyake 2021</i>	Odpowiedź PSA definiowano jako redukcję PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych.
	<i>CARD</i>	
	<i>CAPRISTANA</i>	
	<i>Conteduca 2019</i>	
	<i>Angelergues 2018</i>	
	<i>Cicero 2017</i>	
	<i>Kongsted 2016</i>	
	<i>Al Nakouzi 2015</i>	
	<i>Caffo 2015</i>	
	<i>Sonpavde 2015a</i>	
	<i>CABARESC</i>	
	<i>Angelergues 2014</i>	
	<i>Lee 2014</i>	
	<i>Pezaro 2014</i>	
	<i>Buonerba 2013</i>	
<i>TROPIC</i>		

### Ocena skuteczności KAB w sekwencji leczenia

W przypadku zastosowania sekwencji leczenia **DOC → KAB** mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies. Z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Co więcej jedynie w badaniu *Pezaro 2014* mediana OS wyniosła <10 mies (9,6 mies.). W pozostałych badaniach

mediana OS wyniosła  $\geq$  ok. 13 mies. Redukcję poziomu PSA o  $\geq 50\%$  obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji **ART → DOC → KAB** mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o  $\geq 50\%$  obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji **DOC → ART → KAB** mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. W jednym badaniu raportowano medianą OS  $< 10$  mies. (w badaniu *Caffo 2015* mediana OS: 8 mies.), w pozostałych badaniach mediana OS wyniosła  $\geq$  ok. 11 mies. Redukcję poziomu PSA o  $\geq 50\%$  obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%.

Dla sekwencji **DOC → KAB** uzyskano najdłuższą wartość mediany OS wynoszącą 26 mies. (badanie *Caffo 2015*). Najdłuższa, raportowana mediana OS dla sekwencji leczenia **DOC → ART → KAB** wyniosła 20,3 mies. Wraz z upływem czasu można się spodziewać że choroba będzie bardziej zaawansowana, a więc jej kontrolna będzie trudniejsza. W związku z tym stosowanie nowych leków (KAB, ABI, ENZ) w następującej po sobie sekwencji leczenia powoduje coraz niższą skuteczność leczenia kolejnego leku. To założenie zostało pośrednio potwierdzone w badaniu *Caffo 2015* na podstawie porównania charakterystyki chorych na początku III linii z charakterystyką chorych na początku II linii leczenia. U chorych na początku III linii częściej raportowano ból oraz odnotowano niższą medianą poziomu hemoglobiny, wyższy poziom fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i PSA. Parametry te uznaje się za czynniki prognostyczne, które świadczą o bardziej zaawansowanej chorobie, co może wyjaśniać zmniejszenie aktywności leków na dalszej linii leczenia [*Caffo 2015*].

Poniżej zaprezentowano zakres wartości dla mierzonych parametrów w zależności od sekwencji leczenia oraz szczegółowe wyniki uzyskane w każdym z badań.

**Tabela 46.**  
**Ocena skuteczności sekwencji leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników**

Schemat terapeutyczny	Zakres mediany PFS [mies.]	Zakres mediany OS [mies.]	Zakres częstości występowania odpowiedzi PSA
<b>Skuteczność kliniczna</b>			
<b>DOC → KAB</b>	2,8 – 8,5	9,6 – 26	ok. 17 – 62%
<b>ART → DOC → KAB</b>	4,2 – 10,7	12,7 – 14,9	ok. 28 – 31%

Schemat terapeutyczny	Zakres mediany PFS [mies.]	Zakres mediany OS [mies.]	Zakres częstości występowania odpowiedzi PSA
DOC → ART → KAB	3,3 – 15,0	8 – 20,3	ok. 17 – 45%

**Tabela 47.**  
**Ocena skuteczności sekwencji leczenia DOC → KAB – zestawienie wyników z badań pierwotnych**

Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o ≥50%), n (%)
<b>Skuteczność kliniczna</b>					
<i>CAPRISTANA (Carles 2019)</i>	<b>DOC → KAB</b>	189	5,6 (4,8; 6,3)	13,2 (11,4; 16,4)	b/d
<i>Conteduca 2019</i>		49	5,3 (3,7; 7,1)	13,0 (8,5; 18,7)	b/d
<i>Angelergues 2018</i>		267	7,4 (6,0; 8,3)	12,7 (11,0; 14,6)	95 (35,6) <sup>52</sup>
<i>Cicero 2017</i>		30	5 (4,425; 5,575)	14,8 (12,926; 15,074)	22 (29,3)
<i>Kongsted 2016</i>		28	5,5 (4,2; 6,8)	18,3 (11,9; 24,7)	13 (46,4) <sup>52</sup>
<i>Caffo 2015</i>		89	7 (b/d) <sup>53</sup>	26 (b/d) <sup>54</sup>	42 (47,2) <sup>52</sup>
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>		70	6,5 (b/d)	14,0 (b/d)	28 (40,0)
<i>Angelergues 2014</i>		125	6,5 (5,1; 8,0)	13,3 (11,2; 16,4)	b/d
<i>Lee 2014</i>		26	8,5 (3,0; 13,1)	16,5 (12,1; 20,9)	7 (26,9)
<i>Pezaro 2014</i>		18	3,5 (2,0; 4,9)	9,6 (8,5; 10,7)	3 (16,7)
<i>Buonerba 2013</i>		47	7,0 (5,7; 8,0) <sup>55</sup>	14 (11; 16)	21 (61,8)/N=34 <sup>56</sup>

<sup>52</sup> Liczba chorych wyznaczona na podstawie %.

<sup>53</sup> IQR=4; 11

<sup>54</sup> IQR=14; n/o

<sup>55</sup> Złożony PFS. Autorzy wyodrębnili przedstawili również medianę biochemicznego, radiologicznego i związanego z bólem PFS, która wyniosła kolejno: 5,0 (95% CI: 4,2; 5,5), 7 i 8 mies.

<sup>56</sup> Przeliczono na 34 chorych, ponieważ zgodnie z Tabelą 2 dane dot. redukcji PSA były dostępne dla 34 chorych.



Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$ ), n (%)
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>		378	2,8 (2,4; 3,0)	15,1 (14,1; 16,3)	129 (39,2)/N= 329

**Tabela 48.**

**Ocena skuteczności sekwencji leczenia ART → DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB – zestawienie wyników z badań pierwotnych**

Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o $\geq 50\%$ )
<b>Skuteczność kliniczna</b>					
<i>Miyake 2021</i>	<b>ART (ENZ/ABI) → DOC → KAB</b>	81	4,2 (b/d)	14,9 (b/d)	23 (28,4)
<i>Delanoy 2018</i>		55	10,7 (7,3; 18,3)	12,7 (7,95; 16,7)	17 (30,9) <sup>57</sup>
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	<b>DOC, ART → KAB</b>	129	4,4 (3,6; 5,4) 8,0 (5,7; 9,2) <sup>58</sup>	13,6 (11,5; 17,5)	41 (35,7)/N=115
<i>Delanoy 2018</i>	<b>DOC → ART (ENZ/ABI) → KAB</b>	456	15,0 (13,0; 16,9)	13,1 (12,1; 14,7)	171 (37,5) <sup>57</sup>
<i>Angelergues 2018</i>		183	7,9 (6,7; 9,0)	12,9 (10,35; 14,65)	82 (44,8) <sup>59</sup>
<i>Kongsted 2016</i>		66	3,3 (2,9; 3,6)	11,4 (6,7; 16,1)	11 (16,7) <sup>59</sup>
<i>Caffo 2015</i>		110	5 (4; 6)	12 (9; 15)	31 (28,2) <sup>59</sup>

<sup>57</sup> Liczba chorych wyznaczona na podstawie % przedstawionego na Fig 2.

<sup>58</sup> PFS określonego na podstawie metody obrazowania (ang. *Imaging-Based PFS*).

<sup>59</sup> Liczba chorych wyznaczona na podstawie %.

Badanie (publikacja)	Schemat terapeutyczny	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	Mediana OS (95% CI) [mies.]	Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)
<i>CABARESC (van Soest 2015)</i>		44	4,8 (b/d)	13,0 (b/d)	15 (34,1)
<i>Pezaro 2014</i>		41 <sup>60</sup>	4,6 (3,0; 6,1)	15,8 (11,0; 20,5)	16 (39,0)
		37 <sup>61</sup>	5,5 (4,2; 6,8)	20,3 (14,0; 26,6)	15 (40,5)
<i>Al Nakouzi 2015</i>	<b>DOC → ABI → KAB</b>	79	4,4 (3,5; 5,2)	10,9 (8; 14)	28 (35,4)
<i>Caffo 2015</i>		94	5 (4; 6)	12 (10; 14)	27 (28,7)
<i>Wissing 2015</i>		69	6,5 (b/d) <sup>62</sup> 7,7 (b/d) <sup>62,63</sup>	17,0 (b/d) <sup>62</sup>	b/d
<i>Caffo 2015</i>	<b>DOC → ENZ → KAB</b>	16	4 (2; 6)	8 (b/d)	4 (25,0)

<sup>60</sup> Kohorty (N=41) obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32), ABI i ENZ (N=5) oraz ENZ (N=4).

<sup>61</sup> Kohorty (N=37) obejmowała chorych po leczeniu ABI (N=32) oraz ABI i ENZ (N=5).

<sup>62</sup> Mierzone od rozpoczęcia leczenia ABI.

<sup>63</sup> biochemiczny PFS

## 7.2. Jakość życia

### 7.2.1. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P

W badaniu *CAPRISTANA* wynik całkowity wg FACT-P u 32,2% chorych uległ poprawie, natomiast u 40,3% chorych był stabilny. Pogorszenie wyniku raportowano u 27,5% chorych. Z kolei w podskali dla raka prostaty oceniającej ból u ponad połowy (53,6%) chorych obserwowano poprawę wyniku.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania, obserwowane u części chorych pogorszenie całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-P lub w jego podskalach nie było istotne klinicznie. Jednakże po 10 cyklu leczenia u <10 chorych kontynuujących leczenie, pogorszenie wyniku było istotne klinicznie.

W badaniu *CAPRISTANA* obserwowano trend świadczący o istotnej klinicznie poprawie wyniku w podskali dla raka prostaty (MCID  $\geq 3$ ) w cyklu 3. oraz podskali dla raka prostaty oceniającej ból (MCID  $\geq 2$ ) w cyklu 8.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		
		n (%)	N	
<b>Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych</b>				
<i>CAPRISTANA</i> (Carles 2019)	Samopoczucie fizyczne	Poprawa wyniku	45 (29,8)	151
		Stabilny wynik	50 (33,1)	151
		Pogorszenie wyniku	56 (37,1)	151
	Samopoczucie społeczne	Poprawa wyniku	39 (26,0)	150
		Stabilny wynik	69 (46,0)	150
		Pogorszenie wyniku	42 (28,0)	150
	Samopoczucie emocjonalne	Poprawa wyniku	51 (33,8)	151
		Stabilny wynik	52 (34,4)	151
		Pogorszenie wyniku	48 (31,8)	151

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		DOC → KAB	
			n (%)	N
	Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	Poprawa wyniku	45 (29,8)	151
		Stabilny wynik	46 (30,5)	151
		Pogorszenie wyniku	60 (39,7)	151
	Podskala dla raka prostaty	Poprawa wyniku	75 (50,0)	150
		Stabilny wynik	30 (20,0)	150
		Pogorszenie wyniku	45 (30,0)	150
	Podskala dla raka prostaty – ocena bólu	Poprawa wyniku	81 (53,6)	151
		Stabilny wynik	32 (21,2)	151
		Pogorszenie wyniku	38 (25,2)	151
	FACT-P – wynik całkowity	Poprawa wyniku	48 (32,2)	149
		Stabilny wynik	60 (40,3)	149
		Pogorszenie wyniku	41 (27,5)	149

### 7.2.2. Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg FACT-P

Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych przedstawiono w badaniu *CAPRISTANA*.

W 3. cyklu leczenia wzrost (poprawę) średniej zmiany wyników wg FACIT-P odnotowano dla podskali samopoczucia fizycznego, samopoczucia emocjonalnego, podskali dla raka prostaty, samopoczucia związanego z funkcjonowaniem oraz podskali dla raka prostaty oceniającej ból. Jedynie w podskali samopoczucia społecznego raportowano zmniejszenie (pogorszenie) średniej zmiany wyników wg FACIT-P.

W 10. cyklu średnia zmiana wyniku wg FACIT-P pozostała dodatnia (co świadczy o poprawie jakości życia) we wszystkich podskalach, a w podskali samopoczucia społecznego była ujemna (co wskazuje na pogorszenie jakości życia). Należy jednak zauważyć, że w 10. cyklu leczenia liczba chorych, u których oceniano zmianę wyniku wg FACIT-P była znacznie mniejsza niż w początkowych cyklach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl leczenia	DOC → KAB	
			Średnia (SD)	N
<b>Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych<sup>64</sup></b>				
<b>CAPRISTANA</b>	Samopoczucie fizyczne	2	-0,4 (4,4)	101
		3	1,5 (4,5)	40
		4	0,2 (5,0)	90
		5	1,2 (5,6)	24
		6	0,3 (5,4)	58
		7	0,5 (5,9)	13
		8	0,2 (4,9)	43
		9	0,8 (6,0)	9
		10	0,4 (5,3)	18
	Samopoczucie społeczne	2	0,0 (2,9)	101
		3	-1,1 (3,5)	39
		4	-0,5 (3,5)	90
		5	-1,5 (4,5)	24
		6	-0,3 (4,1)	58
		7	-2,3 (4,5)	13
		8	-1,1 (3,8)	43
		9	-3,6 (5,4)	9
		10	-1,5 (3,8)	18
	Samopoczucie emocjonalne	2	0,5 (3,9)	99
		3	1,2 (3,4)	40
		4	0,5 (4,2)	91
		5	1,2 (2,9)	24
		6	1,3 (3,6)	58
		7	0,2 (4,4)	13
		8	0,3 (4,6)	43
		9	-1,2 (2,9)	9
		10	0,6 (3,5)	18

<sup>64</sup> Dodatnia zmiana wg FACT-P w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę jakości życia, a ujemna na pogorszenie.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl leczenia	DOC → KAB	
			Średnia (SD)	N
	Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	2	-0,1 (4,3)	100
		3	0,5 (4,0)	40
		4	0,1 (5,7)	91
		5	-0,1 (5,5)	24
		6	1,5 (5,4)	58
		7	-0,9 (5,1)	13
		8	0,4 (5,9)	43
		9	-2,8 (5,1)	9
		10	0,1 (6,1)	18
		Podskala dla raka prostaty	2	1,4 (5,4)
	3		4,0 (5,6)	40
	4		2,2 (6,4)	89
	5		1,7 (7,4)	24
	6		2,3 (7,9)	58
	7		1,7 (6,1)	13
	8		2,2 (5,7)	42
	9		1,4 (5,1)	9
	10		0,4 (6,5)	18
	Podskala dla raka prostaty – ocena bólu		2	1,6 (3,4)
		3	1,6 (4,0)	40
		4	1,7 (4,0)	89
		5	0,9 (5,2)	24
		6	1,8 (4,4)	58
		7	1,8 (4,3)	13
		8	2,2 (3,9)	43
		9	0,7 (2,7)	9
		10	1,2 (3,7)	18
		FACT-P – wynik całkowity	2	2,0 (15,4)
	3		6,2 (14,5)	39
	4		3,1 (18,1)	87
	5		2,5 (18,6)	24
	6		5,0 (20,1)	58
	7		-0,7 (16,4)	13
	8		1,7 (20,2)	42
	9		-5,5 (16,9)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl leczenia	DOC → KAB	
			Średnia (SD)	N
		10	0,0 (19,3)	18

### 7.2.3. Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg EQ-5D-VAS

Wyniki jakości życia wg EQ-5-VAS wskazują na brak istotnej klinicznie zmiany jakości życia (MCID  $\pm 7$ ) względem wartości początkowych w trakcie leczenia do cyku 6. Z kolei w cyklu 8. oraz 10. raportowano istotną klinicznie poprawę wyniku wg EQ-5- VAS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 51.**

**Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl leczenia	DOC → KAB	
			Średnia (SD)	N
Średnia zmiana wyników dot. jakości życia wg EQ-5- VAS względem wartości początkowych <sup>65</sup>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Średnia zmiana wyniku wg EQ-5D-VAS	2	2,7 (16,9)	94
		3	3,8 (10,5)	40
		4	7,3 (17,8)	85
		5	6,2 (18,1)	23
		6	8,5 (25,3)	55
		7	-2,7 (20,5)	13
		8	8,4 (22,3)	39
		9	4,7 (20,1)	9
		10	7,3 (14,9)	15

<sup>65</sup> Dodatnia zmiana wg EQ -5D-VAS w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę jakości życia, a ujemna na pogorszenie.



### 7.2.4. Częstość występowania redukcji bólu

W badaniu *Cicero 2017* u ok. 47% chorych odnotowano redukcję bólu względem wartości początkowych. Autorzy przedstawili dodatkowo informację, że u 58% chorych wynik wg skali VAS wyniósł <22<sup>66</sup>. W skali VAS chorzy oceniają swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Ponadto u 54% chorych raportowano redukcję stosowanych leków przeciwbólowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 52.**

**Częstość występowania redukcji bólu względem wartości początkowych wg VAS na podstawie badań obserwacyjnych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB	
		n (%)	N
<b>Częstość występowania redukcji bólu względem wartości początkowych wg VAS</b>			
<i>Cicero 2017</i>	Redukcja bólu	14* (46,7)	30

\*obliczone na podstawie odsetka wskazanego w publikacji

<sup>66</sup> wg wizualnej skali analogowej chory ocenia obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia)

## 8. Analiza uzupełniająca – ocena skuteczności DOC → ART → KAB vs DOC → KAB → ART vs DOC → KAB

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego bardzo istotne są również badania dla wyników określonych sekwencji leczenia pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. W analizie zaprezentowano dodatkowo wyniki badań obserwacyjnych z dużą liczebnością chorych, w których porównano następujące sekwencje leczenia:

- *Angelergues 2018:*
  - ADT → DOC → **KAB** (N=267)
  - ADT → DOC → ART → **KAB** (N=183)
  - ADT → DOC → KAB → **ART** (N=124)
- *Delanoy 2018:*
  - DOC → KAB → **ART** (N= 158)
  - DOC → ART → **KAB** (N=456)
  - ART → DOC → **KAB** (N=55).

Grupa DOC → KAB → ART nie spełniają kryteriów komparatora dla wnioskowanej populacji, jednakże analiza porównawcza grup przedstawiona w badaniach dostarcza dodatkowych informacji o skuteczności KAB w zależności od jego pozycjonowania w sekwencji leczenia.

W badaniu *Angelergues 2018* przedstawiono analizę czasu przeżycia, którą mierzono od momentu rozpoznania mCRPC lub od rozpoczęcia leczenia DOC lub od rozpoczęcia leczenia KAB.

W badaniu obserwowano wydłużenie czasu przeżycia wraz ze wzrastającą liczbą zastosowanych terapii. U chorych, którzy otrzymali 3 terapie raportowano dłuższy OS niż u chorych leczonych DOC → KAB. Według autorów badania najlepsze efekty terapii uzyskiwali chorzy leczeni sekwencją wg schematu 3 (ADT → DOC → KAB → ART) względem schematu obejmującego ADT → DOC → KAB. Dla sekwencji ADT → DOC → KAB → ART uzyskano najdłuższy czas przeżycia, przy czym czas ten był zbliżony do wyników uzyskiwanych dla

---

sekwencji ADT → DOC → ART → KAB. Mediany OS dla analizowanych sekwencji leczenia (dane dla sekwencji od rozpoczęcia leczenia docetakselem) wynosiły odpowiednio:

- ADT → DOC → KAB – 30,1 miesiąca
- ADT → DOC → ART → KAB – 37,1 miesiąca
- ADT → DOC → KAB → ART – 40,1 miesiąca.

Różnica między grupami była istotna statystycznie. Co istotne, nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy dla sekwencji ADT → DOC → ART → KAB vs ADT → DOC → KAB → ART w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PSA oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (radiologicznej i/lub klinicznej). **Wyniki te wskazują, że niezależnie od linii leczenia terapia kabazytakselem przynosi korzyści terapeutyczne w zakresie przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji nowotworu.**

Zbieżne rezultaty z badaniem *Angelergues 2018* odnotowano w badaniu *Delanoy 2018*. Mediany OS dla sekwencji leczenia (od rozpoczęcia pierwszej terapii) wynosiły odpowiednio:

- DOC → KAB → ART – 34,8 miesiąca
- DOC → ART → KAB – 35,8 miesiąca
- ART → DOC → KAB – 28,9 miesiąca.

Różnica między grupami była istotna statystycznie. Ponadto nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do rPFS.

Autorzy badania zwracają uwagę, iż zastosowanie DOC po ART może zmniejszać jego aktywność przeciwnowotworową, co potwierdzają również inne badania retrospektywne [de Bono 2017, Schweizer 2014, Mezynski 2012]. **W przeciwieństwie do docetakselu, skuteczność kabazytakselu w badaniu *Delanoy 2018* pozostawała bez zmian w II oraz III linii leczenia.** Wniosek ten jest zgodny z wynikami badania randomizowanego fazy II, gdzie nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w OS i PFS dla kabazytakselu między grupą chorych wcześniej leczonych oraz wcześniej nieleczonych ART [van Soest 2015].

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 53.**

**Czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Angelergues 2018***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Grupa 1 (ADT → DOC → KAB)		Grupa 2 (ADT → DOC → ART → KAB)		Group 3 (ADT → DOC → KAB → ART)		IS*	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>									
<i>Angelergues 2018</i>	OS	Od rozpoznania mCRPC	38,3 (32,2; 32,7)	267	44,45 (40,8; 49,7)	183	53,9 (40,5; 60,2)	124	TAK; p=0,012
		Od rozpoczęcia leczenia DOC	30,1 (26,8; 32,7)	267	37,1 (32,5; 40,5)	183	40,1 (34,6; 51,8)	124	TAK; p=0,002
		Od rozpoczęcia leczenia KAB	12,7 (11,0; 14,6)	267	12,9 (10,35; 14,65)	183	22,7 (18,1; 27,1)	124	TAK; p<0,001
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby</b>									
<i>Angelergues 2018</i>	Radiologiczny i/lub kliniczny PFS	7,4 (6,0; 8,3)	267	7,9 (6,7; 9,0)	183	9,1 (8,1; 11,4)	124	NIE; p=0,106	

\*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych. W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

**Tabela 54.**

**Odpowiedź PSA na podstawie badania *Angelergues 2018***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Grupa 1 (ADT → DOC → KAB)		Grupa 2 (ADT → DOC → ART → KAB)		Grupa 3 (ADT → DOC → KAB → ART)		IS**
		n* (%)	N	n* (%)	N	n* (%)	N	
<b>Odpowiedź PSA (redukcja poziomu PSA o≥50%)</b>								
<i>Angelergues 2018</i>	Odpowiedź PSA	95 (35,6)	267	82 (44,8)	183	58 (46,8)	124	NIE; p=0,105

\*wyznaczone na podstawie odsetka przedstawionego w publikacji

\*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych. W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

**Tabela 55.**

**Czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Delanoy 2018***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Grupa 1 (DOC → KAB → ART)		Grupa 2 (DOC → ART → KAB)		Grupa 3 (ART → DOC → KAB)		IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>									
<i>Delanoy 2018</i>	OS	Od rozpoczęcia leczenia I linii leczenia	34,8 (32,4; 41,5)	158	35,8 (33,9; 38,4)	456	28,9 (23,3; 35,9)	55	TAK; p=0,007
		Od rozpoczęcia leczenia II linii leczenia	21,0 (17,7; 23,2)	158	23,1 (22,0; 25,6)	456	21,4 (17,3; 28,4)	55	NIE; p=0,42
		Od rozpoczęcia leczenia III linii leczenia	10,9 (9,1; 14,1)	158	13,1 (12,1; 14,7)	456	12,7 (7,95; 16,7)	55	NIE; p=0,76
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby</b>									
<i>Delanoy 2018</i>	rPFS	W czasie leczenia ART	26,9 (14,8; n/o)	158	11,0 (9,5; 12,9)	456	6,6 (5,0; 10,2)	55	TAK; p<0,001
		W czasie leczenia DOC	17,0 (14,3; 20,5)	158	15,0 (14,0; 17,0)	456	9,2 (5,5; 12,6)	55	TAK; p<0,001
		W czasie leczenia KAB	13,5 (11,5; 16,3)	158	15,0 (13,0; 16,9)	456	10,7 (7,3; 18,3)	55	NIE; p=0,317

\*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych. W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

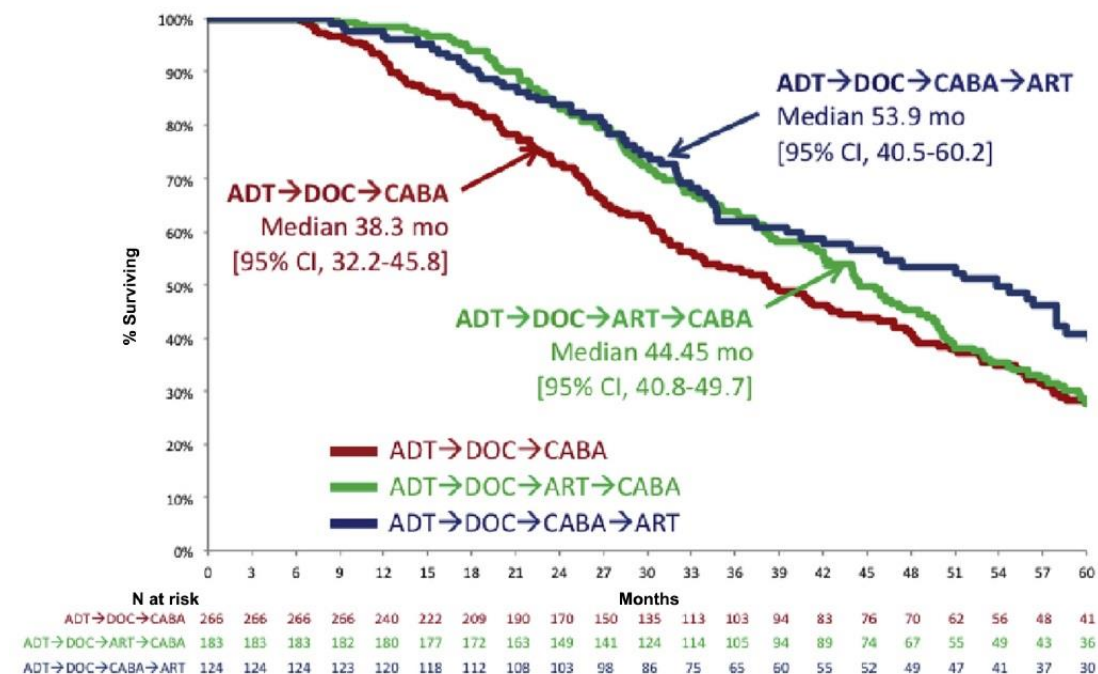
**Tabela 56.**  
**Najlepsza korzyść kliniczna na podstawie badania *Delanoy 2018***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Grupa 1 (DOC → KAB → ART)		Grupa 2 (DOC → ART → KAB)		Group 3 (ART → DOC → KAB)		IS**
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Najlepsza korzyść kliniczna</b>									
<i>Delanoy 2018</i>	Od rozpoczęcia leczenia ART	Poprawa	25 (24,0)	104	118 (31,9)	370	13 (27,1)	48	TAK; p=0,001
		Stabilizacja	45 (43,3)	104	194 (52,4)	370	29 (60,4)	48	
		Brak odpowiedzi	34 (32,7)	104	58 (15,7)	370	6 (12,5)	48	
	Od rozpoczęcia leczenia DOC	Poprawa	23 (22,8)	101	127 (34,8)	365	14 (30,4)	46	NIE; p=0,24
		Stabilizacja	69 (68,3)	101	214 (58,6)	365	29 (63,0)	46	
		Brak odpowiedzi	9 (8,9)	101	24 (6,6)	365	3 (6,5)	46	
	Od rozpoczęcia leczenia KAB	Poprawa	48 (42,1)	114	118 (32,9)	359	10 (24,4)	41	NIE; p=0,11
		Stabilizacja	49 (43,0)	114	185 (51,5)	359	27 (65,9)	41	
		Brak odpowiedzi	17 (14,9)	114	56 (15,6)	359	4 (9,8)	41	

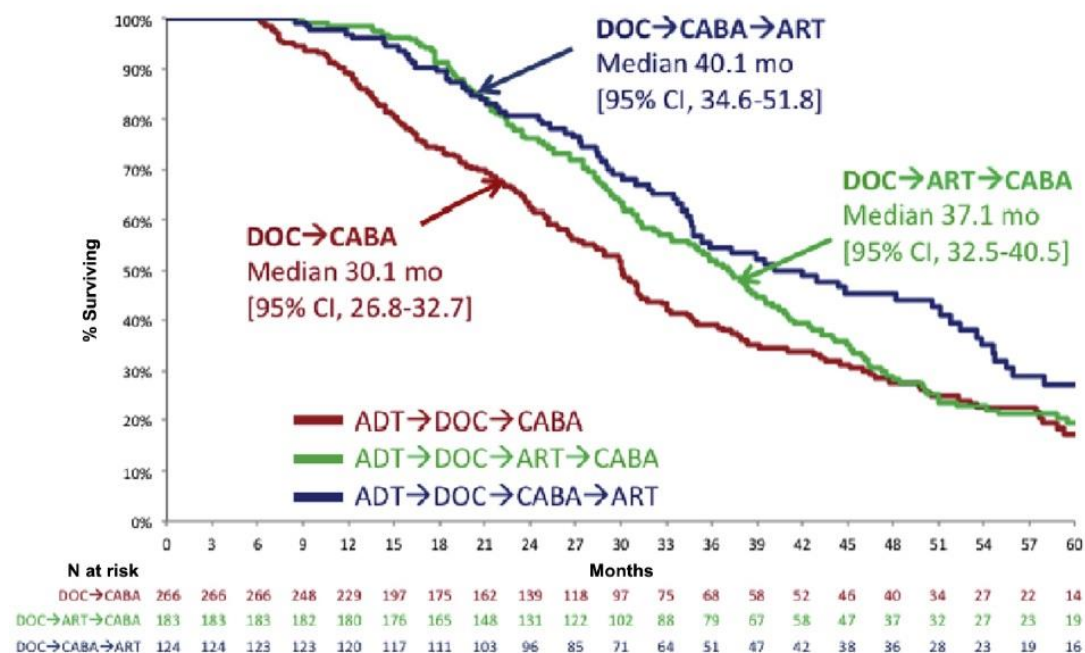
\*Oceniane na podstawie stanu sprawności, nasileniu objawów oraz przyjmowania środków przeciwbólowych

\*\*P-value odnosi się do porównania 3 grup terapeutycznych. W związku z powyższym odstąpiono od liczenia parametrów względnych i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia wartości p-value wskazanych przez autorów badania.

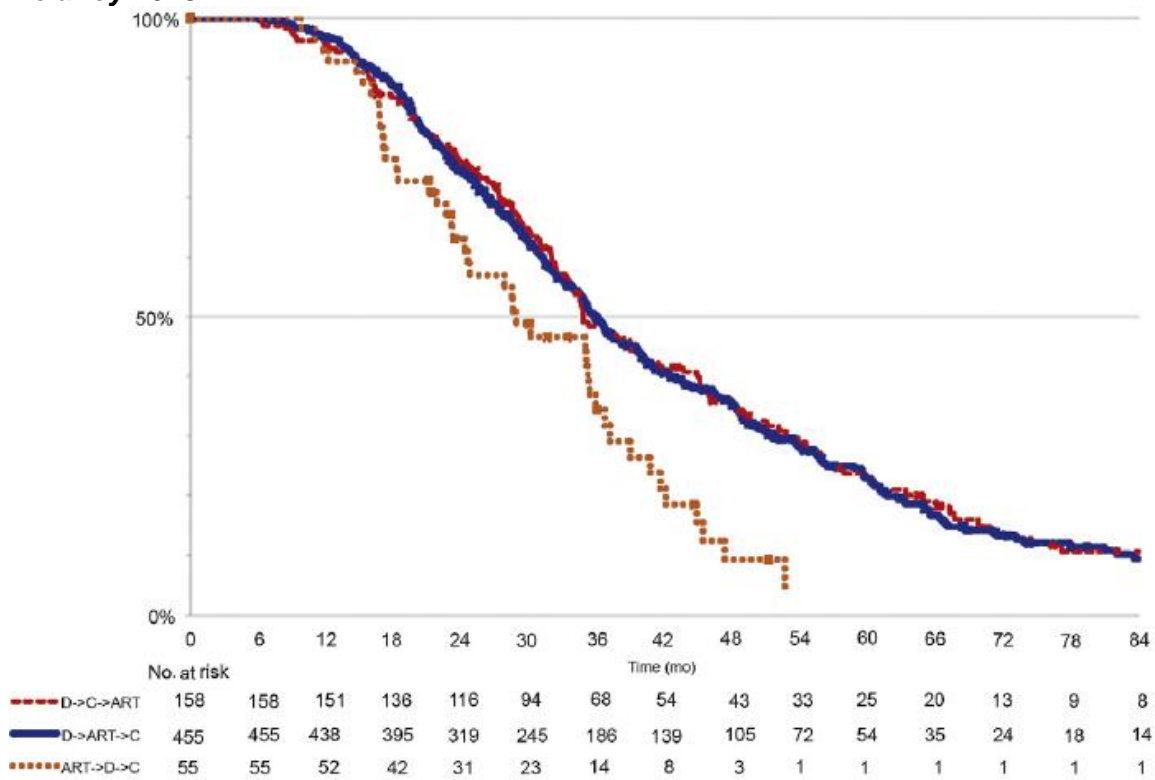
**Rysunek 16.**  
Czas przeżycia całkowitego od rozpoznania mCRPC na podstawie badania *Angelergues 2018*



**Rysunek 17.**  
Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia docetakselem na podstawie badania *Angelergues 2018*



**Rysunek 18.**  
**Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia I linii na podstawie badania Delaney 2018**



\*Krótsza krzywa KM dla grupy ART → DOC → KAB jest związana z mniejszą liczebnością próby



---

## 9. Ocena bezpieczeństwa KAB vs ART

### 9.1. Wyniki pierwotnych badań obserwacyjnych

Bezpieczeństwo leczenia kabazytaksem i terapią antyandrogenową (octanem abirateronu) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. DOC → KAB vs DOC → ART we wnioskowanej populacji została oceniona na podstawie 2 badań obserwacyjnych: *CAPRO (Puente 2019)* i *Houts 2014*.

Autorzy badania nie przedstawili informacji o liczbie zastosowanych cykli kabazytakselu czy czasie leczenia octanem abirateronu.

Ocenę przeprowadzono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w rozdziałach poniżej.

#### 9.1.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *CAPRO* częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była większa w grupie DOC → KAB niż w grupie DOC → ABI, za wyjątkiem bólu, który występował częściej w grupie DOC → ABI (28,0% vs 20,5%). W przypadku częstości występowania bólu różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla: anoreksji (20,5% w grupie KAB vs 7,0% w grupie ART), biegunki (31,8% w grupie KAB vs 8,0% w grupie ART), astenii (54,5% w grupie KAB vs 31,0% w grupie ART).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DOC → KAB jak i DOC → ABI były: astenia, ból i niedokrwistość. Większość zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia. W grupie DOC → ABI 302 (84,6%) z 357 raportowanych zdarzeń określono jako niezwiązane z leczeniem, w grupie DOC → ABI było to 112 (53,3%) z 210 raportowanych zdarzeń.

W badaniu nie zaobserwowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa kabazytakselu i octanu abirateronu. Profil bezpieczeństwa terapii określono jako zbieżny z profilem określonym na podstawie wcześniej opublikowanych badań.

---

---

W badaniu *Houts 2014* nie przeprowadzono kompleksowej oceny bezpieczeństwa, wskazano jedynie, iż częstość występowania neutropenii była istotnie statystycznie wyższa w grupie DOC → KAB vs DOC → ART (15,0% vs 1,4%). Podano również informację, że anemia wystąpiła u 7% chorych w grupie DOC → KAB (nie przedstawiono częstości występowania tego zdarzenia w grupie DOC → ART).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
CAPRO (Puente 2019)	Zakażenie układu moczowego	Dowolny	6 (13,6)	44	7 (7,0)	100	2,10 (0,66; 6,65)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Łagodny	1 (2,3)	44	1 (1,0)	100	2,30 (0,14; 37,67)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	5 (5,0)	100	1,39 (0,32; 6,09)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	1 (1,0)	100	4,71 (0,42; 53,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
CAPRO (Puente 2019)	Niedokrwistość	Dowolny	10 (22,7)	44	15 (15,0)	100	1,67 (0,68; 4,07)	0,08 (-0,06; 0,22)	n/d	NIE
		Łagodny	6 (13,6)	44	7 (7,0)	100	2,10 (0,66; 6,65)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	7 (7,0)	100	0,97 (0,24; 3,95)	-0,002 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Ciężki	1 (2,3)	44	1 (1,0)	100	2,30 (0,14; 37,67)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
CAPRO (Puente 2019)	Anoreksja	Dowolny	9 (20,5)	44	7 (7,0)	100	3,42 (1,18; 9,88)	0,13 (0,01; 0,26)	NNH=7 (3; 100)	TAK
		Łagodny	5 (11,4)	44	6 (6,0)	100	2,01 (0,58; 6,97)	0,05 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	1 (1,0)	100	7,24 (0,73; 71,69)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Ciężki	1 (2,3)	44	0 (0,0)	100	26,38 (0,37; 1858,60)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
CAPRO (Puente 2019)	Wymioty	Dowolny	5 (11,4)	44	9 (9,0)	100	1,30 (0,41; 4,12)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
		Łagodny	4 (9,1)	44	7 (7,0)	100	1,33 (0,37; 4,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		Umiarkowany	1 (2,3)	44	0 (0,0)	100	26,38 (0,37; 1858,60)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → ABI		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Biegunka	Ciężki	0 (0,0)	44	2 (2,0)	100	0,23 (0,01; 4,80)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Dowolny	14 (31,8)	44	8 (8,0)	100	5,37 (2,05; 14,04)	0,24 (0,09; 0,39)	NNH=4 (2; 11)	TAK
		Łagodny	7 (15,9)	44	6 (6,0)	100	2,96 (0,93; 9,41)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		Umiarkowany	5 (11,4)	44	2 (2,0)	100	6,28 (1,17; 33,75)	0,09 (-0,004; 0,19)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	0 (0,0)	100	27,00 (1,32; 552,79)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
CAPRO (Puente 2019)	Astenia	Dowolny	24 (54,5)	44	31 (31,0)	100	2,67 (1,29; 5,54)	0,24 (0,06; 0,41)	NNH=4 (2; 16)	TAK
		Łagodny	14 (31,8)	44	16 (16,0)	100	2,45 (1,07; 5,62)	0,16 (0,003; 0,31)	NNH=6 (3; 333)	TAK
		Umiarkowany	8 (18,2)	44	14 (14,0)	100	1,37 (0,53; 3,54)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	1 (1,0)	100	4,71 (0,42; 53,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Ból	Dowolny	9 (20,5)	44	28 (28,0)	100	0,66 (0,28; 1,55)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
		Łagodny	3 (6,8)	44	14 (14,0)	100	0,45 (0,12; 1,65)	-0,07 (-0,17; 0,03)	n/d	NIE
		Umiarkowany	3 (6,8)	44	11 (11,0)	100	0,59 (0,16; 2,24)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
		Ciężki	3 (6,8)	44	3 (3,0)	100	2,37 (0,46; 12,21)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
	Obrzęk	Dowolny	6 (13,6)	44	15 (15,0)	100	0,89 (0,32; 2,48)	-0,01 (-0,14; 0,11)	n/d	NIE
		Łagodny	3 (6,8)	44	13 (13,0)	100	0,49 (0,13; 1,81)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
		Umiarkowany	1 (2,3)	44	2 (2,0)	100	1,14 (0,10; 12,91)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ciężki	2 (4,5)	44	0 (0,0)	100	27,00 (1,32; 552,79)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
Houts 2014	Neutropenia	Dowolny	9 (15,0)	60	1 (1,4)	71	12,35 (1,52; 100,60)	0,14 (0,04; 0,23)	NNH=7 (4; 25)	TAK

---

## 10. Ocena bezpieczeństwa KAB vs BSC

### 10.1. Wyniki badania randomizowanego *TROPIC*

Względny efekt KAB vs BSC w odniesieniu do bezpieczeństwa przybliżono na podstawie badania *TROPIC*, co szczegółowo wyjaśniono w Rozdziale 3.8.1.

Bezpieczeństwo zostało ocenione względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane.

Maksymalny czas trwania leczenia w badaniu *TROPIC* obejmował 10 cykli leczenia w każdej grupie. Mediana liczby otrzymanych cykli w grupie KAB wyniosła 6. Większość chorych (76%) otrzymało >90% zaplanowanej dawki kabazytakselu. Dla porównania mediana liczby otrzymanych cykli w grupie leczonej mitoksantronem wyniosła 4. W związku z powyższym ekspozycja na lek w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 10.1.1. Zgony

W badaniu *TROPIC* zgon odnotowano u 18 (4,9%) chorych w grupie DOC → KAB, gdzie najczęstszą przyczyną zgonów była neutropenia i jej konsekwencje kliniczne. W grupie DOC → MIT zgon wystąpił u 9 (2,4%) chorych, a jego najczęstszą przyczyną była progresja choroby. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Zgon*	18 (4,9)**	371	9 (2,4)**	371	2,05 (0,91; 4,63)	0,0243 (-0,0026; 0,0511)	n/d	NIE

\*do 30 dni od ostatniej dawki leku

\*\*przyczyny zgonu: neutropenia i jej kliniczne konsekwencje/sepsa (7 chorych), zaburzenia serca (5 chorych), uszkodzenie nerek (3 chorych), odwodnienie/brak równowagi elektrolitowej (1 chory), krwotok mózgowy (1 chory), przyczyna nieznana (1 chory).

\*\*\*przyczyny zgonu: progresja choroby (6 chorych), neutropenia i jej kliniczne konsekwencje/sepsa (1 chory), duszność zgłoszona jako zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, przy czym badacz uznał, że zgon nastąpił w związku z progresją choroby (1 chory), wypadek samochodowy (1 chory)

---

### 10.1.2. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kabazytakselu obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w grupie DOC  $\rightarrow$  KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT.

Najczęściej występującym zaburzeniem niehematologicznym o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w grupie leczonej KAB była biegunka (6,2%). Zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Neuropatię obwodową o  $\geq 3$  stopniu nasilenia zgłaszano rzadko tj. u 3 chorych w każdej grupie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Neuropatię obwodową o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszano u ok. 14% chorych w grupie stosującej KAB oraz u ok. 3% chorych w grupie stosującej MIT. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Obrzęk obwodowy o dowolnym stopniu nasilenia wystąpił u ok. 9% chorych w każdej grupie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	27 (7,3)	371	11 (3,0)	371	2,57 (1,25; 5,26)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
			≥3	4 (1,1)	371	3 (0,8)	371	1,34 (0,30; 6,02)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Neutropenia	Dowolny	347 (93,5)	371	325 (87,6)	371	2,05 (1,22; 3,43)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
			≥3	303 (81,7)	371	215 (58,0)	371	3,23 (2,31; 4,52)	0,24 (0,17; 0,30)	NNH=4 (3; 5)	TAK
		Gorączka neutropeniczna	≥3	28 (7,5)	371	5 (1,3)	371	5,98 (2,28; 15,65)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
		Leukopenia	Dowolny	355 (95,7)	371	343 (92,5)	371	1,81 (0,96; 3,41)	0,0323 (-0,0016; 0,0663)	n/d	NIE
			≥3	253 (68,2)	371	157 (42,3)	371	2,92 (2,16; 3,95)	0,26 (0,19; 0,33)	NNH=3 (3; 5)	TAK
		Niedokrwistość	Dowolny	361 (97,3)	371	302 (81,4)	371	8,25 (4,18; 16,29)	0,16 (0,12; 0,20)	NNH=6 (5; 8)	TAK
			≥3	39 (10,5)	371	18 (4,9)	371	2,30 (1,29; 4,11)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK
		Małopłytkowość	Dowolny	176 (47,4)	371	160 (43,1)	371	1,19 (0,89; 1,59)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
			≥3	15 (4,0)	371	6 (1,6)	371	2,56 (0,98; 6,68)	0,02 (0,0005; 0,05)	NNH=50 (20; 2 000)	TAK



Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Neuropatia obwodowa	Dowolny	52 (14,0)	371	12 (3,2)	371	4,88 (2,56; 9,30)	0,11 (0,07; 0,15)	NNH=9 (6; 14)	TAK
			≥3	3 (0,8)	371	3 (0,8)	371	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Duszność	Dowolny	44 (11,6)	371	17 (4,6)	371	2,80 (1,57; 5,00)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
			≥3	5 (1,3)	371	3 (0,8)	371	1,68 (0,40; 7,06)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Biegunka	Dowolny	173 (46,6)	371	39 (10,5)	371	7,44 (5,04; 10,98)	0,36 (0,30; 0,42)	NNH=2 (2; 3)	TAK
			≥3	23 (6,2)	371	1 (0,3)	371	24,45 (3,28; 182,05)	0,06 (0,03; 0,08)	NNH=16 (12; 33)	TAK
		Nudności	Dowolny	127 (34,2)	371	85 (22,9)	371	1,75 (1,27; 2,42)	0,11 (0,05; 0,18)	NNH=9 (5; 20)	TAK
			≥3	7 (1,9)	371	1 (0,3)	371	7,12 (0,87; 58,12)	0,02 (0,001; 0,03)	NNH=50 (33; 1 000)	TAK
		Wymioty	Dowolny	84 (22,6)	371	38 (10,2)	371	2,56 (1,69; 3,88)	0,12 (0,07; 0,18)	NNH=8 (5; 14)	TAK
			≥3	7 (1,9)	371	0 (0,0)	371	7,51 (1,70; 33,25)	0,02 (0,004; 0,03)	NNH=50 (33; 250)	TAK
		Ból brzucha	Dowolny	43 (11,6)	371	13 (3,5)	371	3,61 (1,91; 6,83)	0,08 (0,04; 0,12)	NNH=12 (8; 25)	TAK
			≥3	7 (1,9)	371	0 (0,0)	371	7,51 (1,70; 33,25)	0,02 (0,004; 0,03)	NNH=50 (33; 250)	TAK

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zaparcie	Dowolny	76 (20,5)	371	57 (15,4)	371	1,42 (0,97; 2,07)	0,05 (-0,004; 0,11)	n/d	NIE
			≥3	4 (1,1)	371	2 (0,5)	371	2,01 (0,37; 11,05)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Ból pleców	Dowolny	60 (16,2)	371	45 (12,1)	371	1,40 (0,92; 2,12)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			≥3	14 (3,8)	371	11 (3,0)	371	1,28 (0,57; 2,87)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Ból kończyn	Dowolny	30 (8,1)	371	27 (7,3)	371	1,12 (0,65; 1,93)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			≥3	6 (1,6)	371	4 (1,1)	371	1,51 (0,42; 5,39)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ból stawów	Dowolny	39 (10,5)	371	31 (8,4)	371	1,29 (0,79; 2,11)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
			≥3	4 (1,1)	371	4 (1,1)	371	1,00 (0,25; 4,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból kości	Dowolny	19 (5,1)	371	19 (5,1)	371	1,00 (0,52; 1,92)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			≥3	3 (0,8)	371	9 (2,4)	371	0,33 (0,09; 1,22)	-0,02 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>											
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Hematuria	Dowolny	62 (16,7)	371	14 (3,8)	371	5,12 (2,81; 9,32)	0,13 (0,09; 0,17)	NNH=7 (5; 11)	TAK
			≥3	7 (1,9)	371	2 (0,5)	371	3,55 (0,73; 17,19)	0,01 (-0,002; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>											

Badanie	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		DOC → MIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	12,8 (7,8; 16,9) Data odcięcia: 25.09.2009 r.	Zmęczenie	Dowolny	136 (36,7)	371	102 (27,5)	371	1,53 (1,12; 2,08)	0,09 (0,02; 0,16)	NNH=11 (6; 50)	TAK
			≥3	18 (4,9)	371	11 (3,0)	371	1,67 (0,78; 3,58)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Astenia	Dowolny	76 (20,5)	371	46 (12,4)	371	1,82 (1,22; 2,71)	0,08 (0,03; 0,13)	NNH=12 (7; 33)	TAK
			≥3	17 (4,6)	371	9 (2,4)	371	1,93 (0,85; 4,39)	0,02 (-0,005; 0,05)	n/d	NIE
		Gorączka	Dowolny	45 (12,1)	371	23 (6,2)	371	2,09 (1,24; 3,53)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
			≥3	4 (1,1)	371	1 (0,3)	371	4,03 (0,45; 36,25)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
		Ból	Dowolny	20 (5,4)	371	18 (4,9)	371	1,12 (0,58; 2,15)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
			≥3	4 (1,1)	371	7 (1,9)	371	0,57 (0,16; 1,95)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Obrzęk obwodowy	Dowolny	34 (9,2)	371	34 (9,2)	371	1,00 (0,61; 1,65)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

## 11. Zestawienie wyników bezpieczeństwa kabazytakselu z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

W niniejszym rozdziale zaprezentowano ocenę bezpieczeństwa kabazytakselu stosowanego po niepowodzeniu leczenia docetakselem oraz po niepowodzeniu leczenia docetakselem i ART.

Analizę bezpieczeństwa kabazytakselu dla określonych sekwencji przeprowadzono na podstawie 8 badań, w tym 6 badań obserwacyjnych (*Lee 2014, Wissing 2015, Kongsted 2016, Cicero 2017, Delanoy 2018, CAPRISTANA*) oraz 2 badań randomizowanych (*CARD, TROPIC*).

Czas obserwacji chorych jak i czas ekspozycji na lek mógł się różnić między badaniami. Dla sekwencji DOC → KAB mediana liczby cykli leczenia KAB zawierała się w zakresie 5-8 cykli. Z kolei dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana ta wynosiła 4-7 cykli. W badaniu *Delanoy 2018* na wyniki KAB w III linii leczenia składały się wyniki dla 2 sekwencji leczenia DOC → ART → KAB + ART → DOC → KAB, dla których mediana liczby cykli leczenia KAB wyniosła kolejno 6 oraz 4.

Szczegółowe zestawienie liczby zastosowanych cykli KAB w zależności od badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 60.**  
**Liczba cykli leczenia w zależności od badania**

Badanie	DOC → KAB	DOC → ART → KAB
	Liczba cykli leczenia KAB, mediana (zakres) <sup>67</sup>	Liczba cykli leczenia KAB, mediana (zakres)*
Badania obserwacyjne		
<i>Lee 2014</i>	5 (1; 23)	Nie raportowano wyników bezpieczeństwa dla wskazanej sekwencji
<i>Wissing 2015</i>	7 (3; 21)	4 (1; 10)

<sup>67</sup> Miarę rozrzutu wyrażono jako min, max. Jeśli zastosowano inny parametr opisano w tabeli.

Badanie	DOC → KAB	DOC → ART → KAB
	Liczba cykli leczenia KAB, mediana (zakres) <sup>67</sup>	Liczba cykli leczenia KAB, mediana (zakres) <sup>*</sup>
<i>Kongsted 2016</i>	6 (3; 6)	5 (1; 12)
<i>Cicero 2017</i>	8 (2; 14)	Nie raportowano wyników bezpieczeństwa dla wskazanej sekwencji
<i>Delanoy 2018</i>	7 (1; 19)	6 (1; 22)** 4 (1; 15)**
<i>CAPRISTANA</i>	6 (1; 24)	Nie raportowano wyników bezpieczeństwa dla wskazanej sekwencji
<b>Badania RCT</b>		
<i>CARD</i>	Nie raportowano wyników bezpieczeństwa dla wskazanej sekwencji	7,0 (1,0; 29,0)
<i>TROPIC</i>	6 (IQR: 3–10)	Nie raportowano wyników bezpieczeństwa dla wskazanej sekwencji

\*Miarę rozrzutu wyrażono jako min, max. Jeśli zastosowano inny parametr opisano w tabeli  
 \*\*Na wyniki KAB w III linii leczenia składają się wyniki dla 2 sekwencji leczenia DOC → ART → KAB + ART → DOC → KAB. Pierwsza wartość dotyczy sekwencji DOC → ART → KAB, a druga sekwencji ART → DOC → KAB.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 11.1.1. Zgony

#### **Sekwencja DOC → KAB**

Podczas leczenia KAB w po niepowodzeniu terapii DOC (w sekwencji DOC → KAB) w badaniu *Kongsted 2016* u 1 (3,6%) chorego wystąpił zgon raportowany w czasie 28 dni od ostatniej

---

infuzji kabazytakselu. Nie określono czy zgon nastąpił w wyniku zdarzeń niepożądanych/leczenia kabazytakselem.

W badaniu *Lee 2014* u 3 (11,5%) chorych odnotowano TEAE prowadzące do zgonu. Dwa przypadki zgonu określono jako związane z kabazytakselem: 1 zgon z powodu gorączki neutropenicznej oraz 1 zgon z powodu kandydozy układowej.

W eksperymentalnym badaniu *TROPIC* zgon odnotowano u 18 (4,9%) chorych, gdzie najczęstszą przyczyną zgonów była neutropenia i jej konsekwencje klinicznie.

### **Sekwencja DOC → ART → KAB/DOC → KAB → ART**

W badaniu *Delanoy 2018* dla KAB stosowanego w III linii leczenia odnotowano 4 (0,6%) zgony, w tym 3 zgony z powodu gorączki neutropenicznej oraz 1 zgon z powodu odwodnienia o ciężkim nasileniu wywołanego biegunką.

W badaniu *Kongsted 2016* u 2 (3,0%) chorych wystąpił zgon raportowany w czasie 28 dni od ostatniej infuzji kabazytakselu. Nie określono czy zgony nastąpiły w wyniku zdarzeń niepożądanych/leczenia kabazytakselem.

W badaniu *Wissing 2015* zgon raportowano u 5 (7,2%) chorych. Wśród powodów zgonów wskazano: progresję choroby (2 chorych), gorączkę neutropeniczną (2 chorych), zakażenie z innego powodu niż neutropenia (1 chory).

W badaniu eksperymentalnym *CARD* u 7 (5,6%) chorych odnotowano AE prowadzące do zgonu. Zgony były związane z infekcją (2 chorych), aspiracją do oskrzeli (1 chory), ogólnego pogorszenia stanu zdrowia z powodu postępującej choroby (2 chorych), ucisku na rdzeń kręgowy (1 chory) oraz urazu głowy (1 chory).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 61.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	DOC → KAB	
		n (%)	N
Zgon			
<i>Lee 2014</i>	Zgon	3 (11,5)	26
<i>Kongsted 2016</i>		1 (3,6)	28
Badanie	Punkt końcowy	DOC → ART → KAB + DOC → ART → KAB	
		n (%)	N
Zgon			
<i>Delanoy 2018</i>	Zgon	4 (0,6)*	669
Badanie	Punkt końcowy	DOC → ART → KAB	
		n (%)	N
Zgon			
<i>Kongsted 2016</i>	Zgon	2 (3,0)	66
<i>Wissing 2015</i>		5 (7,2)**	69

\*zgodnie z informacją wskazaną w treści publikacji w badaniu odnotowano łącznie 4 związane z KAB, wszystkie w III linii leczenia.

\*\*liczba zgonów w czasie 30 dni od ostatniej dawki leku

**Tabela 62.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	DOC → KAB	
		n (%)	N
Zgon			
<i>TROPIC (de Bono)</i>	Zgon	18 (4,9)	371
Badanie	Punkt końcowy	DOC → ART → KAB	
		n (%)	N
Zgon			
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	Zgon	7 (5,6)	126

### 11.1.2. Działania niepożądane

Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje je zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) jako zdarzenie czy działanie

niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa działanie niepożądane, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. Tak więc zdarzenia określone w badaniu *CAPRISTANA* jako *treatment-associated toxicity* opisano jako działania niepożądane.

### **Sekwencja DOC → KAB**

W badaniu *Cicero 2017* działania niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia obejmowały zaburzenia hematologiczne (33,3% chorych), zaburzenia neurologiczne (20,0% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (13,3% chorych), zakażenia (10,0% chorych), zaburzenia metabolizmu (6,7% chorych), objawy grypopodobne (10,0% chorych) oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (6,7% chorych).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 63.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Działania niepożądane</b>				
<i>Cicero 2017</i>	Zaburzenia hematologiczne	Dowolny	10 (33,3)	30
	Zaburzenia neurologiczne		6 (20,0)	30
	Zaburzenia żołądka i jelit		4 (13,3)	30
	Zakażenia		3 (10,0)	30
	Zaburzenia metabolizmu		2 (6,7)	30
	Objawy grypopodobne		3 (10,0)	30
	Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		2 (6,7)	30



### 11.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z leczeniem

#### Sekwencja DOC → KAB

W badaniu *CAPRISTANA* ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 12,2% chorych, w tym u 9,0% chorych zdarzenie miało  $\geq 3$  stopień nasilenia.

Wśród ciężkich TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia wyróżniono: neutropenię (5,8% chorych), niedokrwistość (2,1% chorych) oraz biegunkę (2,6% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

#### Tabela 64.

**Częstość występowania ciężkich TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem</b>				
<i>CAPRISTANA</i> (Carles 2019)	Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem	Dowolny	23 (12,2)	189
		$\geq 3$	17 (9,0)	189
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>CAPRISTANA</i> (Carles 2019)	Neutropenia	Dowolny	11 (5,8)	189
		$\geq 3$	9 (4,8)	189
	Niedokrwistość	Dowolny	4 (2,1)	189
		$\geq 3$	3 (1,6)	189
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>CAPRISTANA</i> (Carles 2019)	Biegunka	Dowolny	5 (2,6)	189
		$\geq 3$	2 (1,1)	189

### 11.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z leczeniem

#### Sekwencja DOC → KAB

W badaniu CAPRISTANA TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 37,6% chorych, w tym u 13,8% chorych zdarzenie miało  $\geq 3$  stopień nasilenia.

Do najczęściej występujących TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia należały: niedokrwistość (10,6% chorych), neutropenia (9,5% chorych), biegunka (8,5% chorych) oraz astenia (7,9% chorych). Neutropenia oraz niedokrwistość były najczęściej występującymi TEAE prawdopodobnie związanymi z leczeniem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (odpowiednio 7,9% oraz 2,1%, chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 65.

Częstość występowania TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem	Dowolny	71 (37,6)	189
		$\geq 3$	26 (13,8)	189
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	4 (2,1)	189
		$\geq 3$	0 (0,0)	189
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Niedokrwistość	Dowolny	20 (10,6)	189
		$\geq 3$	4 (2,1)	189
	Neutropenia	Dowolny	18 (9,5)	189
		$\geq 3$	15 (7,9)	189
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Zmniejszenie apetytu	Dowolny	9 (4,8)	189
		$\geq 3$	0 (0,0)	189
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Neuropatia obwodowa	Dowolny	4 (2,1)	189
		$\geq 3$	0 (0,0)	189

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Biegunka	Dowolny	16 (8,5)	189
		≥3	2 (1,1)	189
	Nudności	Dowolny	10 (5,3)	189
		≥3	1 (0,5)	189
	Wymioty	Dowolny	7 (3,7)	189
		≥3	2 (1,1)	189
	Zaparcia	Dowolny	4 (2,1)	189
		≥3	0 (0,0)	189
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
CAPRISTANA (Carles 2019)	Astenia	Dowolny	15 (7,9)	189
		≥3	1 (0,5)	189
	Zmęczenie	Dowolny	10 (5,3)	189
		≥3	0 (0,0)	189

### 11.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

#### Sekwencja DOC → ART → KAB

W badaniu eksperymentalnym CARD ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 38,9% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 66.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	DOC → ART → KAB	
		n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>			
CARD (de Wit 2019)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	49 (38,9)	126

## 11.1.6. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

### Sekwencja DOC → KAB

W badaniu *Lee 2014* częstość występowania TEAE o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła ok. 96%, w tym u ok. 85% chorych TEAE miało  $\geq 3$  stopień nasilenia, a u ok. 77% chorych 4 stopień nasilenia.

Najczęściej raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia obejmowały biegunkę (ok. 42%), zakażenia (38,5%), anoreksję, zmęczenie i niedokrwistość (po ok. 35%) oraz nudności, neutropenię i gorączkę neutropeniczną (po ok. 31%). Wszystkie zdarzenia neutropenii i gorączki neutropenicznej miały  $\geq 3$  stopień nasilenia i były najczęściej występującym TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 67.**

**Częstość występowania TEAE na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytaksem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>TEAE</b>				
<i>Lee 2014</i>	TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	Dowolny	8 (30,8)	26
	TEAE ogółem	Dowolny	25 (96,2)	26
		$\geq 3$	22 (84,6)	26
		4	20 (76,9)	26
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Lee 2014</i>	Zakażenia <sup>68</sup>	Dowolny	10 (38,5 <sup>69</sup> )	26
		$\geq 3$	4 (15,4)	26
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Lee 2014</i>	Neutropenia	Dowolny	8 (30,8)	26
		$\geq 3$	8 (30,8)	26

<sup>68</sup> Zakażenie dróg moczowych niezwiązane z neutropenią (3 chorych), zakażenie neutropeniczne (3 chorych), kandydoza ogólnoustrojowa (1 chory), ropień okołoodbytniczy (1 chorych) lub inne zakażenie (2 chorych)

<sup>69</sup> Zgodnie z Tabelą 2, liczba chorych u których wystąpiło zakażenie o dowolnym stopniu nasilenia wynosi 4, a liczba chorych z zakażeniem o  $\geq 3$  wynosi 10. Uznano to za błąd i przyjęto, że n=10 dotyczy zakażeń o dowolnym stopniu nasilenia, a n=4 zdarzeń o  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	8 (30,8)	26
		≥3	8 (30,8)	26
	Niedokrwistość	Dowolny	9 (34,6)	26
		≥3	1 (3,8)	26
	Małopłytkowość	Dowolny	1 (3,8)	26
		≥3	0 (0,0)	26
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Lee 2014	Anoreksja	Dowolny	9 (34,6)	26
		≥3	0 (0,0)	26
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Lee 2014	Neuropatia obwodowa	Dowolny	5 (19,2)	26
		≥3	0 (0,0)	26
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Lee 2014	Biegunka	Dowolny	11 (42,3)	26
		≥3	0 (0,0)	26
	Nudności	Dowolny	8 (30,8)	26
		≥3	0 (0,0)	26
	Wymioty	Dowolny	3 (11,5)	26
		≥3	0 (0,0)	26
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Lee 2014	Zmęczenie	Dowolny	9 (34,6)	26
		≥3	1 (3,8)	26
	Astenia	Dowolny	3 (11,5)	26
		≥3	0 (0,0)	26
	Gorączka	Dowolny	2 (7,7)	26
		≥3	0 (0,0)	26

## 11.1.7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

### Sekwencja DOC → KAB

W badaniu *Wissing 2015* u ok. 14% chorych leczonych KAB w II linii leczenia (DOC → KAB) odnotowano zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W badaniu *Cicero 2017* odsetek ten wyniósł 20%.

W badaniu *Wissing 2015* najczęściej występujące AE prowadzące do przerwania leczenia obejmowały: zmęczenie (12,7%), inne zaburzenia niehematologiczne (9,5%), nudności/wymioty/złe samopoczucie (7,9%) i polineuropatię (7,9%).

### Sekwencja DOC → ART → KAB

W badaniu *Wissing 2015* dla chorych leczonych KAB w III linii leczenia (DOC → ART → KAB) odnotowano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia niż dla sekwencji DOC → KAB, który wyniósł ok 20%.

W badaniu *Wissing 2015* najczęściej występujące AE prowadzące do przerwania leczenia obejmowały: inne zaburzenia niehematologiczne (18,0%), zmęczenie (14,8%), nudności/wymioty/złe samopoczucie (9,8%) i polineuropatię (6,6%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

#### Tabela 68.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia prowadzących do przerwania leczenia na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>				
<i>Wissing 2015</i>	AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Ciężki	9 (14,3)	63
<i>Cicero 2017</i>			6 (20,0)	30

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<i>Wissing 2015</i>	AE (istotne) <sup>70</sup> prowadzące do przerwania leczenia ogółem		11 (17,5)	63
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Gorączka neutropeniczna	Ciężki	1 (1,6)	63
	Inne zaburzenia hematologiczne		1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Polineuropatia	Ciężki	5 (7,9)	63
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Nudności/wymioty/złe samopoczucie	Ciężki	5 (7,9)	63
	Biegunka	Ciężki	2 (3,2)	63
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Zaburzenia czynności wątroby	Ciężki	2 (3,2)	63
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Zmęczenie	Ciężki	8 (12,7)	63
<b>Inne zaburzenia niehematologiczne</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Inne zaburzenia niehematologiczne	Ciężki	6 (9,5)	63

**Tabela 69.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia prowadzących do przerwania leczenia na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Ciężki	12 (19,7)	61

<sup>70</sup> Określone przez autorów badania jako toksyczność będącą istotnym czynnikiem prowadzącym do przerwania leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
	Zdarzenia niepożądane (istotne) <sup>71</sup> prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Ciężki	10 (16,4)	61
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Gorączka neutropeniczna	Ciężki	2 (3,3)	61
	Inne zaburzenia hematologiczne	Ciężki	2 (3,3)	61
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Polineuropatia	Ciężki	4 (6,6)	61
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Nudności/wymioty/złe samopoczucie	Ciężki	6 (9,8)	61
	Biegunka	Ciężki	3 (4,9)	61
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Zaburzenia czynności wątroby	Ciężki	2 (3,3)	61
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Zmęczenie	Ciężki	9 (14,8)	61
<b>Inne zaburzenia niehematologiczne</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Inne zaburzenia niehematologiczne	Ciężki	11 (18,0)	61

### 11.1.8. Zdarzenia niepożądane

#### Sekwencja DOC → KAB

Ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla KAB w II linii leczenia (DOC → KAB) przedstawiono w 3 badaniach obserwacyjnych *Kongsted 2016*, *Delanoy 2018* i *Cicero 2017* oraz 1 badaniu randomizowanym *TROPIC*.

<sup>71</sup> Określone przez autorów badania jako toksyczność będącą istotnym czynnikiem prowadzącym do przerwania leczenia.



W badaniu *Kongsted 2016* oceniano **AE o 3-4 stopniu nasilenia z kategorii zaburzeń niehematologicznych**. Zaburzenia niehematologiczne o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiły u ok. 32% chorych. Wśród ww. zaburzeń niehematologicznych wyróżniono: zakażenia (ok. 21% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (ok. 14% chorych), gorączkę neutropeniczną (ok. 7% chorych), inne zaburzenia (ok. 7% chorych), zaburzenia układu moczowo-płciowego (ok. 4% chorych) oraz ból (ok. 4% chorych).

W badaniu *Delanoy 2018* przedstawiono częstość występowania **AE o 3-4 stopniu nasilenia**. Do najczęściej występujących AE należały: neutropenia (10,1%), gorączka neutropeniczna (2,5%) oraz biegunka (2,5%).

W badaniu *Cicero 2017* częstość występowania **AE** przedstawiono w podziale na zaburzenia **hematologiczne i zaburzenia niehematologiczne**. Wśród zaburzeń hematologicznych najczęściej raportowano: niedokrwistość o 2-3 stopniu nasilenia (40,0%) oraz neutropenię o 1-2 stopniu nasilenia (26,7%). Wśród zaburzeń niehematologicznych najczęściej raportowano: astenię o 3 stopniu nasilenia (53,3%) oraz neuropatię obwodową o 2-3 stopniu nasilenia (16,7%).

W badaniu eksperymentalnym *TROPIC* najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały zaburzenia hematologiczne. Wśród **zaburzeń hematologicznych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia** najczęściej obserwowano neutropenię (ok. 82%), leukopenię (ok. 68%) oraz niedokrwistość (ok. 11%). Wśród **zaburzeń niehematologicznych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia** najczęściej raportowano biegunkę (ok. 6%).

### **Sekwencja DOC → ART → KAB/ DOC → KAB → ART**

Ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla KAB w III linii leczenia przedstawiono w 2 badaniach obserwacyjnych *Kongsted 2016* i *Delanoy 2018* oraz 1 badaniu randomizowanym *CARD*. W badaniach *Kongsted 2016* i *CARD* oceniono bezpieczeństwo KAB w sekwencji DOC → ART → KAB. W badaniu *Delanoy 2018* na wyniki KAB w III linii leczenia składały się wyniki dla 2 sekwencji leczenia DOC → ART → KAB + ART → DOC → KAB.

W badaniu *Kongsted 2016* **zaburzenia niehematologiczne o 3-4 stopniu nasilenia** wystąpiły u ok. 35% chorych. Wśród ww. zaburzeń niehematologicznych wyróżniono: zakażenia (ok.

17% chorych), inne zaburzenia (ok. 12% chorych), zaburzenia układu moczowo-płciowego (ok. 8% chorych), ból (ok. 5% chorych) oraz zaburzenia żołądka i jelit (ok. 5% chorych).

W badaniu *Delanoy 2018* do najczęściej występujących **AE** należały: neutropenia (6,7%) oraz niedokrwistość (2,9%).

W badaniu eksperymentalnym *CARD* **zdarzenie niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia** wystąpiło u 98,4% chorych, w tym u 56,3% chorych zdarzenie to **miało  $\geq 3$  stopień nasilenia**. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia obejmowały zaburzenia hematologiczne tj. niedokrwistość (99,2%), leukopenię (74,4%) oraz neutropenię (65,9%). W przypadku zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$ . stopień nasilenia najczęściej raportowano neutropenię (44,7%) oraz leukopenię (32,0%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia niehematologiczne ogółem	3.-4.	9 (32,1)	28
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zakażenia	3-4	6 (21,4)	28
<i>Delanoy 2018</i>	Zakażenie neutropeniczne/sepsa	$\geq 3$	1 (0,6)	158
<i>Cicero 2017</i>	Zapalenie jamy ustnej	3	4 (13,3)	30
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Neutropenia	$\geq 3$	16 (10,1)	158
<i>Cicero 2017</i>		1 – 2	8 (26,7)	30
<i>Cicero 2017</i>		3	6 (20,0)	30
<i>Delanoy 2018</i>	Gorączka neutropeniczna	$\geq 3$	4 (2,5)	158
<i>Cicero 2017</i>		Dowolny	2 (6,7)	30
<i>Kongsted 2016</i>		3-4	2 (7,1)	28
<i>Delanoy 2018</i>	Niedokrwistość	$\geq 3$	2 (1,3)	158
<i>Cicero 2017</i>		2- 3	12 (40,0)	30
<i>Cicero 2017</i>	Małopłytkowość	3	2 (6,7)	30

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Neuropatia czuciowa	≥3	1 (0,6)	158
<i>Cicero 2017</i>	Neuropatia obwodowa	2-3	5 (16,7)	30
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3-4	4 (14,3)	28
<i>Delanoy 2018</i>	Biegunka	≥3	4 (2,5)	158
<i>Cicero 2017</i>		2-3	1 (3,3)	30
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Cicero 2017</i>	Łysienie	3 (10)	3 (10,0)	30
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia układu moczowo-płciowego ogółem	3-4	1 (3,6)	28
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Ból	3-4	1 (3,6)	28
<i>Delanoy 2018</i>	Astenia	≥3	3 (1,9)	158
<i>Cicero 2017</i>		3	16 (53,3)	30
<i>Cicero 2017</i>	Reakcje skórne	2	1 (3,3)	30
<b>Inne zaburzenia niehematologiczne</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Inne zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	2 (7,1)	28

**Tabela 71.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	27 (7,3)	371
		≥3	4 (1,1)	371
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Neutropenia	Dowolny	347 (93,5)	371
		≥3	303 (81,7)	371
	Gorączka neutropeniczna	≥3	28 (7,5)	371
	Leukopenia	Dowolny	355 (95,7)	371

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB		
			n (%)	N	
		≥3	253 (68,2)	371	
		Dowolny	361 (97,3)	371	
	Niedokrwistość	≥3	39 (10,5)	371	
		Dowolny	176 (47,4)	371	
		Małopłytkowość	≥3	15 (4,0)	371
			Dowolny		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Neuropatia obwodowa	Dowolny	52 (14,0)	371	
		≥3	3 (0,8)	371	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Duszność	Dowolny	44 (11,9)	371	
		≥3	5 (1,3)	371	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Biegunka	Dowolny	173 (46,6)	371	
		≥3	23 (6,2)	371	
	Nudności	Dowolny	127 (34,2)	371	
		≥3	7 (1,9)	371	
	Wymioty	Dowolny	84 (22,6)	371	
		≥3	7 (1,9)	371	
	Ból brzucha	Dowolny	43 (11,6)	371	
		≥3	7 (1,9)	371	
	Zaparcie	Dowolny	76 (20,5)	371	
		≥3	4 (1,1)	371	
	<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Ból pleców	Dowolny	60 (16,2)	371
≥3			14 (3,8)	371	
Ból kończyn		Dowolny	30 (8,1)	371	
		≥3	6 (1,6)	371	
Ból stawów		Dowolny	39 (10,5)	371	
		≥3	4 (1,1)	371	
Ból kości		Dowolny	19 (5,1)	371	
		≥3	3 (0,8)	371	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>		Hematuria	Dowolny	62 (16,7)	371
	≥3		7 (1,9)	371	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
<i>TROPIC (de Bono 2010)</i>	Zmęczenie	Dowolny	136 (36,7)	371	

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
	Astenia	≥3	18 (4,9)	371
		Dowolny	76 (20,5)	371
	Gorączka	≥3	17 (4,6)	371
		Dowolny	45 (12,1)	371
	Ból	≥3	4 (1,1)	371
		Dowolny	20 (5,4)	371
	Obrzęk obwodowy	≥3	4 (1,1)	371
		Dowolny	34 (9,2)	371

Tabela 72.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	23 (34,8)	66
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zakażenia	3-4	11 (16,7)	66
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Gorączka neutropeniczna	3-4	3 (4,5)	66
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3-4	3 (4,5)	66
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Zaburzenia układu moczowo-płciowego ogółem	3-4	5 (7,6)	66
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Ból	3-4	3 (4,5)	66
<b>Inne zaburzenia niehematologiczne</b>				
<i>Kongsted 2016</i>	Inne zaburzenia niehematologiczne ogółem	3-4	8 (12,1)	66

Tabela 73.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych

**podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB + DOC → KAB → ART**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB + DOC → KAB → ART	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Zakażenie neutropeniczne/sepsa	≥3	2 (0,4)	511
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Neutropenia	≥3	34 (6,7)	511
<i>Delanoy 2018</i>	Gorączka neutropeniczna	≥3	12 (2,3)	511
<i>Delanoy 2018</i>	Niedokrwistość	≥3	15 (2,9)	511
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Neuropatia czuciowa	≥3	1 (0,2)	511
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Biegunka	≥3	12 (2,3)	511
<i>Delanoy 2018</i>	Nudności/wymioty	≥3	6 (1,2)	511
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Choroby paznokci	≥3	1 (0,2)	511
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Hematuria	≥3	4 (0,8)	511
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Delanoy 2018</i>	Astenia	≥3	11 (2,2)	511
<i>Delanoy 2018</i>	Obrzęk obwodowy	≥3	1 (0,2)	511

**Tabela 74.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>CARD (de Wit 2019)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	124 (98,4)	126
		≥3	71 (56,3)	126
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	Dowolny	25 (19,8)	126
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB		
			n (%)	N	
CARD (de Wit 2019)	Zakażenie	Dowolny	40 (31,7)	126	
		≥3	10 (7,9)	126	
	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	10 (7,9)	126	
		≥3	0 (0,0)	126	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
CARD (de Wit 2019)	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	4 (3,2)	126	
		≥3	4 (3,2)	126	
	Niedokrwistość	Dowolny	124 (99,2)	125	
		≥3	10 (8,0)	125	
	Leukopenia	Dowolny	93 (74,4)	125	
		≥3	40 (32,0)	125	
	Neutropenia	Dowolny	81 (65,9)	123	
		≥3	55 (44,7)	123	
	Małopłytkowość	Dowolny	51 (40,8)	125	
		≥3	4 (3,2)	125	
	<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
	CARD (de Wit 2019)	Zmniejszony apetyt	Dowolny	17 (13,5)	126
≥3			1 (0,8)	126	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
CARD (de Wit 2019)	Zaburzenia psychiczne <sup>72</sup>	Dowolny	5 (4,0)	126	
		≥3	0 (0,0)	126	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
CARD (de Wit 2019)	Neuropatia obwodowa	Dowolny	25 (19,8)	126	
		≥3	4 (3,2)	126	
	Zaburzenia smaku	Dowolny	14 (11,1)	126	
		≥3	0 (0,0)	126	
	Zaburzenia rdzenia kręgowego lub nerwu korzeniowego <sup>73</sup>	Dowolny	6 (4,8)	126	
		≥3	3 (2,4)	126	
<b>Zaburzenia serca</b>					
CARD (de Wit 2019)	Zaburzenia serca	Dowolny	8 (6,3)	126	
		≥3	1 (0,8)	126	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					

<sup>72</sup> Zaburzenia psychiczne obejmowały lęk, depresję, splątanie, dezorientację lub zaburzenia snu.

<sup>73</sup> Zaburzenia rdzenia kręgowego lub nerwu korzeniowego obejmowały rwę kulszową, radikulopatię lub ucisk rdzenia kręgowego.

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
CARD (de Wit 2019)	Zaburzenia nadciśnieniowe	Dowolny	5 (4,0)	126
		≥3	3 (2,4)	126
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
CARD (de Wit 2019)	Duszność	Dowolny	7 (5,6)	126
		≥3	0 (0,0)	126
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
CARD (de Wit 2019)	Biegunka	Dowolny	50 (39,7)	126
		≥3	4 (3,2)	126
	Nudności lub wymioty	Dowolny	33 (26,2)	126
		≥3	0 (0,0)	126
	Zaparcie	Dowolny	19 (15,1)	126
		≥3	0 (0,0)	126
	Ból brzucha	Dowolny	10 (7,9)	126
		≥3	1 (0,8)	126
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
CARD (de Wit 2019)	Łysienie	Dowolny	7 (5,6)	126
		≥3	0 (0,0)	126
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
CARD (de Wit 2019)	Ból lub dyskomfort mięśniowo-szkieletowy <sup>74</sup>	Dowolny	34 (27,0)	126
		≥3	2 (1,6)	126
	Ból stawów	Dowolny	8 (6,3)	126
		≥3	0 (0,0)	126
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
CARD (de Wit 2019)	Hematuria	Dowolny	19 (15,1)	126
		≥3	1 (0,8)	126
	Objawy ze strony pęcherza moczowego lub cewki moczowej <sup>75</sup>	Dowolny	12 (9,5)	126
		≥3	0 (0,0)	126
	Zaburzenia nerek <sup>76</sup>	Dowolny	8 (6,3)	126

<sup>74</sup> Ból lub dyskomfort mięśniowo-szkieletowy obejmował ból pleców, ból boczny, dyskomfort i ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi lub ból kończyn.

<sup>75</sup> Objawy ze strony pęcherza moczowego lub cewki moczowej obejmowały dyzurię (bolesne oddawanie moczu), częstomocz, objawy ze strony dolnych dróg moczowych, parcie na pęcherz, nietrzymanie moczu i zatrzymanie moczu

<sup>76</sup> Zaburzenia nerek obejmowały, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność i upośledzenie czynności nerek, wodonercze lub pyelokalektazję.



Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	N
		≥3	4 (3,2)	126
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
CARD (de Wit 2019)	Astenia lub zmęczenie	Dowolny	67 (53,2)	126
		≥3	5 (4,0)	126
	Obrzęki obwodowe	Dowolny	10 (7,9)	126
		≥3	0 (0,0)	126
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
CARD (de Wit 2019)	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	5 (4,0)	126
		≥3	0 (0,0)	126
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Dowolny	27 (21,8)	124
		≥3	4 (3,2)	124
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Dowolny	24 (19,4)	124
		≥3	1 (0,8)	124
	Hipokaliemia	Dowolny	15 (12,0)	125
		≥3	1 (0,8)	125
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
CARD (de Wit 2019)	Złamanie kości	Dowolny	3 (2,4)	126
		≥3	1 (0,8)	126

### 11.1.9. Zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji

W badaniu *Wissing 2015* przedstawiono ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji.

#### Sekwencja DOC → KAB

W II linii leczenia KAB 15,9% chorych wymagało ≥2 hospitalizacji. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do hospitalizacji była gorączka neutropeniczna (9,5% chorych), ból (7,9%) oraz zakażenie dróg moczowych (7,9%).

---

### **Sekwencja DOC → KAB**

W III linii leczenia KAB 14,5% chorych wymagało  $\geq 2$  hospitalizacji. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do hospitalizacji był ból (14,5%) oraz gorączka neutropeniczna (9,5% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 75.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Wissing 2015	Zakażenie dróg moczowych	Ciężki	5 (7,9)	63
	Zapalenie płuc		2 (3,2)	63
	Zakażenie przewodu pokarmowego		0 (0,0)	63
	Sepsa		1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
Wissing 2015	Niedokrwistość	Ciężki	1 (1,6)	63
	Małopłytkowość		1 (1,6)	63
	Neutropenia		2 (3,2)	63
	Gorączka neutropeniczna		6 (9,5)	63
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
Wissing 2015	Reakcja alergiczna	Ciężki	1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Wissing 2015	Kompresja rdzenia kręgowego	Ciężki	4 (6,3)	63
	Zawrót głowy		0 (0,0)	63
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>				
Wissing 2015	Niedociśnienie	Ciężki	1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Wissing 2015	Duszność	Ciężki	1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Wissing 2015	Biegunka	Ciężki	3 (4,8)	63
	Nudności		3 (4,8)	63
	Wymioty		4 (6,3)	63
	Zaparcia		1 (1,6)	63
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Wissing 2015	Patologiczne złamanie	Ciężki	0 (0,0)	63
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Wissing 2015	Niedrożność dróg moczowych	Ciężki	2 (3,2)	63
	Krwimocz		3 (4,8)	63
	Zaburzenia czynności nerek		4 (6,3)	63
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Wissing 2015	Ból	Ciężki	5 (7,9)	63

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → KAB	
			n (%)	N
	Gorączka (inna niż neutropeniczna)		3 (4,8)	63
	Obrzęk		0 (0,0)	63
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Nieprawidłowości w testach czynności wątroby	Ciężki	0 (0,0)	63
	Hipokaliemia		0 (0,0)	63
<b>Inne zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Inne - nieokreślone	Ciężki	4 (6,3)	63

**Tabela 76.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB**

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC □ KAB
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Wissing 2015	Zakażenie dróg moczowych	Ciężki	5 (7,2)	69
	Zapalenie płuc		2 (2,9)	69
	Zakażenie przewodu pokarmowego		2 (2,9)	69
	Sepsa		3 (4,3)	69
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
Wissing 2015	Niedokrwistość	Ciężki	3 (4,3)	69
	Małopłytkowość		1 (1,4)	69
	Neutropenia		1 (1,4)	69
	Gorączka neutropeniczna		10 (14,5)	69
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
Wissing 2015	Reakcja alergiczna	Ciężki	0 (0,0)	69
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Wissing 2015	Kompresja rdzenia kręgowego	Ciężki	4 (5,8)	69
	Zawrót głowy		1 (1,4)	69
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Wissing 2015	Niedociśnienie	Ciężki	2 (2,9)	69
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Wissing 2015	Duszność	Ciężki	3 (4,3)	69
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Wissing 2015	Biegunka	Ciężki	4 (5,8)	69
	Nudności		4 (5,8)	69
	Wymioty		4 (5,8)	69
	Zaparcia		1 (1,4)	69
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Wissing 2015	Patologiczne złamanie	Ciężki	1 (1,4)	69
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Wissing 2015	Niedrożność dróg moczowych	Ciężki	1 (1,4)	69
	Krwimocz		5 (7,2)	69
	Zaburzenia czynności nerek		2 (2,9)	69

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DOC → ART → KAB	
			n (%)	podczas leczenia kabazytaksem w sekwencji DOC □ KAB
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Ból	Ciężki	12 (17,4)	69
	Gorączka (inna niż neutropeniczna)		5 (7,2)	69
	Obrzęk		1 (1,4)	69
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Nieprawidłowości w testach czynności wątroby	Ciężki	3 (4,3)	69
	Hipokaliemia		2 (2,9)	69
<b>Inne</b>				
<i>Wissing 2015</i>	Inne - nieokreślone	Ciężki	12 (17,4)	69

## 12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

### 12.1.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA 2011

Przedmiotem niniejszej raportu jest produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma®, dla którego nie opublikowano dokumentu *European public assessment report* (EPAR). W związku z powyższym zdecydowano się na przedstawienie informacji z dokumentu EPAR dla produktu leczniczego Jevtana® (kabazytaksel), w którym przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka związana ze stosowaniem wnioskowanej interwencji. Ocenę tą oparto na badaniu *TROPIC*, którego wyniki również zaprezentowano w niniejszym raporcie.

#### Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Jevtana®:

Produkt leczniczy Jevtana® (kabazytaksel) jest przeznaczony do leczenia chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. W takiej populacji chorych, celem leczenia jest poprawa całkowitego przeżycia lub chociażby jakości życia. W badaniu *TROPIC* pierwszorzędowym celem, było ustalenie czy kabazytaksel może poprawić całkowite przeżycie w porównaniu mitoksantronem. Ocena stosunku korzyści do ryzyka została przeprowadzona w oparciu o badanie *TROPIC* (EFC6193). Dane z badania wskazują, że terapia kabazytakselem wiązała się z wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o 2,4 miesiąca w porównaniu z mitoksantronem.

#### Niepewność związana z korzyścią z leczenia

Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych tj. PFS, częstość występowania odpowiedzi na leczenie i progresja nowotworu, były zgodne z wynikami dla pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizach zaobserwowano różnicę median PFS wynoszącą 1,4 mies. na korzyść terapii kabazytakselem. Terapia KAB wiązała się również z większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie i wydłużeniem czasu do progresji PSA. Parametry te mają jednak ograniczenia wynikające m.in. różnic podczas oceny wyników oraz braku niezależnej oceny PFS. Istnieją również wątpliwości co do skuteczności terapii u chorych, którzy otrzymali wcześniej mniej niż 225 mg/m<sup>2</sup> dawki kumulacyjnej docetakselu. Wcześniejsze leczenie dawką kumulacyjną <225 mg/m<sup>2</sup> docetakselu zostało wprowadzone po zmianie protokołu jako kryterium wykluczenia z badania. Podgrupa 59 chorych otrzymała wcześniejszą kumulacyjną

dawkę (29 chorych w ramieniu KAB, 30 chorych w ramieniu MIT). W podgrupie tej, nie stwierdzono istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym (HR (95%CI): 0,96 (0,49-1,86)). Może być to spowodowane mniejszą skutecznością leczenia w tej podgrupie z powodu odmiennej charakterystyki chorych lub choroby. Brak wyraźnego efektu może również tłumaczyć niewielka liczba chorych w tej podgrupie. W związku z tym, że nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić brak korzyści leczenia wśród chorych leczonych wcześniej dawką kumulacyjną < 225 mg/m<sup>2</sup> docetakselu, informacja ta została zawarta w *ChPL Jevtana*®, aby pomóc w dokonaniu świadomego wyboru leczenia.

#### Zagrożenia związane ze stosowaniem kabazytakselu

Liczba chorych, u których wystąpiło jakiekolwiek TEAE, ciężkie TEAE, TEAE stopnia  $\geq 3$  oraz TEAE prowadzących do wycofania chorego z badania była istotnie statystycznie wyższa w grupie KAB w porównaniu z grupą MIT. W badaniu *TROPIC* odsetek chorych, u których odnotowano zgon z powodu TEAE (innych niż związanych z progresją choroby) w czasie 30 dni od ostatniej infuzji wynosił 4,9% w grupie KAB w porównaniu z 1,9% w grupie MIT. Spośród 18 zgonów w grupie KAB u 7 chorych przyczyną zgonu była neutropenia i jej następstwa. Toksyczność hematologiczna była również wyższa w grupie otrzymującej kabazytaksel. Również częstość występowania neutropenii stopnia  $\geq 3$  była większa w przypadku stosowania kabazytakselu niż mitoksantronu (27,5% vs. 8,4%). Ponadto w ramieniu kabazytakselu częściej występowały zakażenia w porównaniu z ramieniem mitoksantronu.

#### Wątpliwe zagrożenia związane ze stosowaniem kabazytakselu

W badaniu II fazy, profil bezpieczeństwa dla dawki < 25 mg/m<sup>2</sup> był ogólnie bardziej korzystny w porównaniu z dawką  $\geq 25$  mg/m<sup>2</sup>. Nie jest jasne, czy dawka < 25 mg/m<sup>2</sup> wiąże się z podobną aktywnością co dawka  $\geq 25$  mg/m<sup>2</sup> oraz bardziej akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

#### Stosunek korzyści do ryzyka

Za najbardziej kluczowy wynik raportowany w badaniu *TROPIC* uważa się poprawę mediany przeżycia całkowitego. W badaniu *TROPIC* osiągnięto istotną statystycznie przewagę KAB vs MIT dla pierwszorzędownego i drugorzędowych punktów końcowych, za wyjątkiem odpowiedzi na ból. Większa liczba zdarzeń niepożądanych lub zgonów związanych z leczeniem wystąpiła u chorych leczonych kabazytakselem. Neutropenia, a w szczególności gorączka



---

neutropeniczna, okazała się istotnym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem kabazytakselem.

CHMP jest zdania, że istnieje wyraźna korzyść pod względem całkowitego przeżycia związana ze stosowaniem kabazytakselu w porównaniu z mitoksantronem w leczeniu chorych z mCRPC, leczonych wcześniej schematem zawierającym docetaksel. Pomimo zwiększonej toksyczności związanej ze stosowaniem kabazytakselu, zaobserwowano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego, a efekt w odniesieniu do tego punktu końcowego uznano za istotny klinicznie i statystycznie.

**Efekt w zakresie przeżycia całkowitego jest zbliżony do efektu obserwowanego w przypadku innych terapii przeciwnowotworowych stosowanych w późniejszych liniach leczenia, gdzie przeżycie chorych jest krótkie ze względu na zaawansowane stadium choroby. Obserwowane korzyści w zakresie przeżycia całkowitego są uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.**

## 13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 13.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Reakcje nadwrażliwości

Wszyscy chorzy powinni otrzymać premedykację przed rozpoczęciem wlewu kabazytakselu. Należy ściśle obserwować chorych w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego i drugiego wlewu dożylnego. W związku z tym, że reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji dożylną kabazytakselu, należy zabezpieczyć dostępność pomieszczeń i wyposażenia niezbędnego do leczenia niedociśnienia i skurczu oskrzeli. Mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować uogólnioną wysypkę i (lub) rumień, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania infuzji kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® u chorych, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości.

##### Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas stosowania produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością lub pancytopenią.

##### Ryzyko neutropenii

Chorzy leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej ASCO (*ang. American*

*Society of Clinical Oncology*) i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u chorych z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu. Niezbędne jest wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem tak, aby w razie potrzeby można było dostosować dawkę. Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia. Ponowne chorych można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu  $\geq 1500/\text{mm}^3$ .

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Objawy takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka z towarzyszącą neutropenią lub bez mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zająć konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytakselem.

### Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia

Jeśli u chorych wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia chorych. Biegunka może występować częściej u chorych, którzy uprzednio poddani byli napromienianiu okolicy brzucha i miednicy. Odwodnienie dotyczy częściej chorych w wieku 65 lat i starszych. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu. W przypadku biegunki stopnia  $\geq 3$ . może być konieczne odroczenie leczenia albo zmniejszenie dawki kabazytakselu. Jeśli u chorych wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

---

### Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

U chorych leczonych kabazytakselem zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażenną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia chorych najbardziej zagrożonych wystąpieniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego: u chorych z neutropenią, w podeszłym wieku, stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwplatekcyjne, leczenie przeciwzakrzepowe, stosujących uprzednią radioterapię miednicy lub u chorych z chorobą przewodu pokarmowego taką jak owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego.

### **Neuropatia obwodowa**

U chorych otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Chorych leczonych kabazytakselem należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m<sup>2</sup> pc. do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia >2.

### **Niedokrwistość**

Obserwowano występowanie niedokrwistości u chorych przyjmujących kabazytaksel. Należy skontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u chorych ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

### **Ryzyko niewydolności nerek**

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów. Jeśli powyższe objawy wystąpią, należy podjąć odpowiednie środki w celu określenia ich przyczyny oraz intensywnie leczyć chorych. Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie. Chorych należy pouczyć o

---

konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w ciągu doby. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez chorego zmiany objętości moczu. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu w przypadku wystąpienia niewydolności nerek stopnia  $\geq 3$ . wg CTCAE 4.0.

### **Zaburzenia układu oddechowego**

Podczas stosowania produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem. Jeżeli u chorego wystąpią lub nasilą się objawy niepożądane ze strony płuc, należy uważnie monitorować stan chorego, a w razie konieczności niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania i podjąć leczenie. Zalecane jest zaprzestanie leczenia kabazytakselem do czasu postawienia rozpoznania. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu chorego. Należy staranie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia leczenia kabazytakselem.

### **Ryzyko zaburzeń rytmu serca**

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Chorzy w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) są zazwyczaj narażeni na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej.

### **Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby**

Stosowanie produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® jest przeciwwskazane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej  $>3$  x GGN). Należy zmniejszyć dawkę u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej  $>1$  do  $\leq 1,5$  x GGN lub AspAT  $>1,5$  x GGN).

### **Interakcje**

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A, należy rozważyć uważne monitorowanie w celu

---

wykrycia toksyczności oraz zmniejszenie dawki kabazytakselu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, ponieważ mogą zmniejszać stężenie kabazytakselu w osoczu.

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kabazytakselu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic oraz przenikanie kabazytakselu przez barierę łożyskową. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, kabazytaksel może powodować uszkodzenie płodu u narażonych ciężarnych kobiet. Kabazytaksel nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wykazały przenikanie kabazytakselu i jego metabolitów do mleka samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka. Nie należy stosować kabazytakselu podczas karmienia piersią.

### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ kabazytakselu na układ rozrodczy samców szczurów i psów, bez żadnego oddziaływania funkcjonalnego na płodność. Biorąc jednak pod uwagę właściwości farmakologiczne taksanów, ich potencjał genotoksyczny i wpływ kilku związków z tej grupy na płodność w badaniach na zwierzętach, nie można wykluczyć wpływu kabazytakselu na płodność u mężczyzn. Ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na gamety męskie i możliwość wpływu na organizm za pośrednictwem nasienia, mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki kabazytakselu. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zapobiegać kontaktowi innych osób ze swoim ejakulatem w trakcie leczenia, ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na organizm za pośrednictwem nasienia. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zwrócić się o poradę w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kabazytaksel może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ powoduje zmęczenie i zawroty głowy. Chorych należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się powyższych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

### 13.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®

Tabela 77.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Cabazitaxel EVER Pharma®

	Kabazytaksel	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wstrząs septyczny	Często
	Sepsa	Często
	Zapalenie tkanki łącznej	Często
	Zakażenia dróg moczowych	Często
	Grypa	Często
	Zapalenie pęcherza moczowego	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Półpasiec	Często
	Grzybica	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia*	Bardzo często
	Anemia*	Bardzo często
	Leukopenia*	Bardzo często
	Małopłytkowość*	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Bardzo często
	Odwodnienie	Często
	Hiperglikemia	Często
	Hipokaliemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Często

	Kabazytaksel	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Stan splątania	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Obwodowa neuropatia	Często
	Obwodowa neuropatia czuciowa	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezje	Często
	Letarg	Często
	Niedoczulica	Często
	Rwa kulszowa	Często
	Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek
Zwiększone łzawienie		Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	Często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często
	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Często
	Zakrzepica żył głębokich	Często
	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Często
	Uderzenia gorąca	Często
	Napadowe zaczerwienienie skóry	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Zaparcie	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Niestrawność	Często
	Ból w nadbrzuszu	Często
	Guzki krwawnicze	Często
	Choroba refluksowa przełyku	Często



	Kabazytaksel	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Krwawienie do odbyticy	Często
	Suchość w ustach	Często
	Wzdęcia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Suchość skóry	Często
	Rumień	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
	Ból stawów	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
	Skurcz mięśni	Często
	Ból mięśni	Często
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego	Często
	Ból w boku	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Często
	Niewydolność nerek	Często
	Trudności w oddawaniu moczu	Często
	Kolka nerkowa	Często
	Krwimocz	Bardzo często
	Częstomocz	Często
	Wodonercze	Często
	Zatrzymanie moczu	Często
	Nietrzymanie moczu	Często
	Niedrożność moczowodów	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
	Astenia	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
	Zapalenie śluzówek	Często
	Ból	Często
	Ból w klatce piersiowej	Często
	Obrzęk	Często
	Dreszcze	Często
	Złe samopoczucie	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często

		Kabazytaksel	
		Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zwiększenie aktywności AspAT	Często	
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często	

\* na podstawie badań laboratoryjnych

### 13.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Neutropenia i towarzyszące jej zaburzenia kliniczne

Częstość występowania neutropenii stopnia  $\geq 3$ . na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła 81,7%. Częstość występowania klinicznej neutropenii i gorączki neutropenicznej stopnia  $\geq 3$  wynosiła odpowiednio 21,3% i 7,5%. Neutropenia była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu leczniczego (2,4%). Powikłania neutropeniczne obejmowały zakażenia neutropeniczne (0,5%), sepsę neutropeniczną (0,8%) i wstrząs septyczny (1,1%), który w niektórych przypadkach prowadził do zgonu. Wykazano, że G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

#### Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni dotyczące zaburzeń czynności serca występowały częściej w przypadku kabazytakselu, z czego u 6 chorych (1,6%) występowały zaburzenia rytmu serca stopnia  $\geq 3$ . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,6% i żadna nie była stopnia  $\geq 3$ . Częstość występowania migotania przedsionków w grupie kabazytakselu wynosiła 1,1%. Po zastosowaniu kabazytakselu częściej zgłaszano przypadki niewydolności serca; zdarzenie zgłoszono u 2 chorych (0,5%). Jeden chory z grupy leczonej kabazytakselem zmarł z powodu niewydolności serca. U 1 chorego (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 2 chorych (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

#### Krwiomocz

Krwiomocz we wszystkich stopniach zaobserwowano u 20,8% w badaniu EFC11785 z zastosowaniem dawki 25 mg/m<sup>2</sup> pc. W blisko dwóch trzecich przypadków zidentyfikowano

czynniki sprzyjające, takie jak progresja choroby, jej nasilenie, infekcja lub leczenie antykoagulantami i (lub) NLPZ i (lub) aspiryną.

### Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Częstość występowania niedokrwistości stopnia  $\geq 3$ ., zwiększonej aktywności AspAT, AIAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 10,5%, 0,7%, 0,9% i 0,6%.

### Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano występowanie: zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit, zapalenia żołądka, neutropenicznego zapalenia jelit. Zgłaszano także krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażenną jelit i niedrożność jelit.

### Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania (częstość występowania nieznana - nie można określić na podstawie dostępnych danych) śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem.

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często zgłaszano występowanie zapalenia pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomenon*), w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

## 13.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

---

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit, oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 78.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych kabazytakselem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (data zbierania danych: 04.06.2022 r.)</b>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 005
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	786
Badania diagnostyczne	519
Zaburzenia żołądka i jelit	445
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	341
<b>Baza WHO (data zbierania danych: 05.06.2022 r.)</b>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 600
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 016
Zaburzenia żołądka i jelit	871
Badania diagnostyczne	751
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	604

## 14. Ograniczenia

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

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji. W celu wykonania kompleksowej oceny KAB vs ART w analizie zaprezentowano wyniki metaanaliz sieciowych (*Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018*) opartych na wysokiej jakości badaniach randomizowanych oraz wyniki badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących KAB vs ART. W przypadku porównania KAB vs BSC efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie randomizowanych badań *TROPIC* i *CARD*. Badanie *TROPIC* to badanie porównujące kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem, co odpowiada następującym sekwencjom leczenia DOC → KAB vs DOC → MIT. Przyjęto założenie, że mitoksantron przybliża efekt komparatora, ponieważ jest stosowany jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii [NCCN 2022]. Skuteczność mitoksantronu jest porównywalna do skuteczności prednizolonu w monoterapii [Green 2015], a więc leczenia objawowego. Z kolei w badaniu *CARD* oceniano względną skuteczność KAB vs ART u chorych po uprzedniej terapii DOC oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem), co odpowiada następującym sekwencjom leczenia DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART. Octan abirateronu podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali enzalutamid, a enzalutamid podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali octan abirateronu. W tej sytuacji grupa DOC, ART → ART przybliża efekt komparatora, ponieważ w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu [Shore 2017, Lombard 2018]. Eksperci kliniczni wskazują na niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [Opinia RDTL Zytiga®]. Biorąc pod uwagę występowanie oporności krzyżowej między enzalutamidem i octanem abirateronu przyjęto, iż zastosowanie ART po ART będzie przybliżać efekt BSC.

- 
- badania *TROPIC* i *CARD* zostały ocenione na 3 pkt. w skali Jadad, ponieważ badania nie były zaślepione. Należy jednak podkreślić, że ocena obiektywnych punktów końcowych (m.in. czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi PSA) nie jest podatna na interpretację chorego. W związku z powyższym ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oceniono jako niskie, a ogólna ocena wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.
  - ocenę kabazytakselu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oparto na 19 badaniach obserwacyjnych. Większość badań miała charakter retrospektywny z różnym lub nieokreślonym czasem leczenia. W części badań obserwacyjnych nie przedstawiono informacji o dawkowaniu interwencji, jednakże biorąc pod uwagę, że badania te dotyczyły rzeczywistej praktyki klinicznej, założono iż leki te stosowano zgodnie ze standardowym schematem dawkowania. Mediana liczby zastosowanych cykli KAB była różna i zawierała się w zakresie od 4 do 8 cykli.
  - w badaniach efektywności klinicznej kabazytakselu obserwowano duży rozrzut wyników dotyczących mediany OS oraz mediany PFS. Wyniki te mogą odzwierciedlać heterogeniczność badań, a tym samym różnice w metodyce, wyjściowej charakterystyce chorych oraz definicji progresji choroby. Fakt ten może utrudniać interpretację wyników, ale jednocześnie dowodzi o tym, że chorzy z mCRCP w rzeczywistej praktyce klinicznej będą się różnić między sobą w zakresie różnych czynników prognostycznych.
-

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W świetle aktualnej praktyki klinicznej w Polsce kabazytaksel może być zastosowany po leczeniu docetakselem lub po leczeniu docetakselem i lekiem nakierowanym na receptor androgenowy (octanem abirateronu lub enzalutamidem).

W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia określono, że komparatorem dla kabazytakselu będą leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid) lub najlepsze leczenie wspomagające. U chorych po leczeniu docetakselem komparatorem dla kabazytakselu będzie lek nakierowany na receptor androgenowy (DOC → KAB vs DOC → ART). Z kolei u chorych po leczeniu docetakselem i lekiem nakierowanym na receptor androgenowy komparatorem będzie BSC (DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC).

### 15.1. Ocena skuteczności

#### 15.1.1. KAB vs ART

Porównanie kabazytakselu z terapią antyandrogenową (octanem abirateronu lub enzalutamidem) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. sekwencji DOC → KAB vs DOC → ART we wnioskowanej populacji przeprowadzono na podstawie 6 badań obserwacyjnych: *CAPRO*, *CASTOR* (Caffo 2020), *Caffo 2015*, *Gunduz 2015*, *Sonpavde 2015a* i *Houts 2014*.

#### **Czas przeżycia całkowitego**

Mediana czasu przeżycia w grupie **DOC → KAB vs DOC → ART** w zależności od badania wyniosła:

- *CAPRO*: 20,3 vs n/o mies., HR=2,5 (95% CI: 0,4; 4,8), IS=TAK;
- *Sonpavde 2015a*: 7,0 vs 17,0 mies., IS=TAK;
- *Caffo 2015*: 26 vs 20 mies., IS=b/d;
- *Houts 2014*: 13,91 vs 10,56 mies., IS=NIE.

Jedynie w badaniu *CAPRO* zaprezentowano wartość parametru HR, w pozostałych badaniach przedstawiono informację o istotności statystycznej dla różnicy między grupami.

Podsumowując, wynik analiz podstawowych z badań *CAPRO* i *Sonpavde 2015a* wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do OS.



W przypadku badania *Houts 2014* różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. **Co istotne, wyniki analiz dodatkowych uwzględniających różnice między chorymi, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CAPRO* i *Sonpavde 2015a*).** Z kolei w badaniu *Houts 2014* różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść kabazytakselu.

### **Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby **DOC → KAB vs DOC → ART** w zależności od badania wyniosła:

- *CASTOR*:
  - progresja kliniczna/radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,6 vs 6,1 mies., HR=1,31 (95% CI: 1,14; 1,51), IS=TAK
- *CAPRO*:
  - progresja kliniczna/radiologiczna: 6,4 vs 8,7 mies., HR=1,75 (1,18; 2,63), IS=TAK;
  - progresja biochemiczna: 9,9 vs 9,2 mies., HR=1,28 (0,81; 2,04), IS=NIE;
- *Gunduz 2015*:
  - progresja radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,9 vs 6,7 mies., IS=NIE;
- *Houts 2014*:
  - brak definicji progresji choroby: 5,23 vs 6,05 mies., IS=NIE.

Podsumowując, w zależności od badania w różny sposób definiowano progresję choroby. Wynik analiz podstawowych z badań wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do PFS w przypadku 2 badań *CASTOR* i *CAPRO*. W pozostałych badaniach *Gunduz 2015* i *Houts 2014* różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Należy zauważyć, że wyniki analiz dodatkowych uwzględniających różnice między chorymi wykazały brak istotnych statystycznie dla porównania KAB vs ART (badania *CASTOR*, *CAPRO* i *Houts 2014*).**

### **15.1.2. KAB vs BSC**

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC. W związku z powyższym efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie badań *TROPIC* i *CARD*.

Wyniki badania *TROPIC* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z MIT** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC dla:

- **czasu przeżycia całkowitego:** HR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Wyniki zaktualizowanej analizy przeżycia potwierdziły **utrzymywanie się istotnej statystycznie** dłuższej mediany OS: HR=0,72 (95% CI: 0,61; 0,84);
- **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby:** HR=0,74 (95% CI: 0,64; 0,86);
- czasu do wystąpienia progresji nowotworu: HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,76);
- czasu do wystąpienia progresji PSA: HR: 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90);
- częstości występowania obiektywnej odpowiedzi: RD=0,10 (95%CI: 0,04; 0,16);
- częstości występowania odpowiedzi PSA: RD:=0,21 (95% CI: 0,15; 0,28).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do progresji bólu (HR=0,91 (95% CI: 0,69; 1,19)). Stan sprawności wg ECOG uległ poprawie, pozostał bez zmian lub pogorszył się u porównywalnego odsetka chorych w grupie KAB vs MIT (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami).

Wyniki badania *CARD* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z ART** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC oraz ART dla:

- **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określony na podstawie metody obrazowania:** HR=0,54 (95%CI: 0,40; 0,73) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
- czasu przeżycia całkowitego: HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89);
- czasu do progresji bólu: HR=0,55 (95% CI: 0,32; 0,97);
- częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RD=0,25 (95% CI: 0,10; 0,40);
- częstości występowania odpowiedzi PSA: RD=0,22 (95% CI: 0,11; 0,33).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (HR=0,59 (0,35; 1,01)). Również w przypadku czasu do pogorszenia się wyniku wg FACT-P różnica między grupami nie była istotna statystycznie pomimo, iż mediana w grupie KAB był dłuższa niż w grupie ART (14,8 vs 8,9 mies.).

### 15.1.3. Zestawienie wyników z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

W przypadku zastosowania sekwencji leczenia **DOC → KAB** mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies. Z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Co więcej jedynie w badaniu *Pezaro 2014* mediana OS wyniosła <10 mies (9,6 mies.). W pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 13 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji **ART → DOC → KAB** mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji **DOC → ART → KAB** mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. W jednym badaniu raportowano medianą OS <10 mies. (w badaniu *Caffo 2015* mediana OS: 8 mies.), w pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 11 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%.

Dla sekwencji **DOC → KAB** uzyskano najdłuższą wartość mediany OS wynoszącą 26 mies. (badanie *Caffo 2015*). Najdłuższa, raportowana mediana OS dla sekwencji leczenia **DOC → ART → KAB** wyniosła 20,3 mies. Wraz z upływem czasu można się spodziewać że choroba będzie bardziej zaawansowana, a więc jej kontrolna będzie trudniejsza. W związku z tym stosowanie nowych leków (KAB, ABI, ENZ) w następującej po sobie sekwencji leczenia powoduje coraz niższą skuteczność leczenia kolejnego leku. To założenie zostało pośrednio potwierdzone w badaniu *Caffo 2015* na podstawie porównania charakterystyki chorych na początku III linii z charakterystyką chorych na początku II linii leczenia. U chorych na początku III linii częściej raportowano ból oraz odnotowano niższą medianą poziomu hemoglobiny, wyższy poziom fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i PSA. Parametry te uznaje się za czynniki prognostyczne, które świadczą o bardziej zaawansowanej chorobie, co może wyjaśniać zmniejszenie aktywności leków na dalszej linii leczenia [*Caffo 2015*].

### 15.1.4. Wyniki modelu ekonomicznego



[REDACTED]

### 15.1.5. KAB vs ART

Bezpieczeństwo leczenia kabazytakselem i terapią antyandrogenową (octanem abirateronu) stosowanych po leczeniu docetakselem tj. DOC → KAB vs DOC → ART we wnioskowanej populacji zostało ocenione na podstawie 2 badań obserwacyjnych: *CAPRO* i *Houts 2014*. Autorzy badań nie przedstawili informacji o liczbie zastosowanych cykli kabazytakselu czy czasie leczenia octanem abirateronu.

W badaniu *CAPRO* częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była większa w grupie DOC → KAB niż w grupie DOC → ABI, za wyjątkiem bólu, który występował częściej w grupie DOC → ABI (28,0% vs 20,5%). W przypadku częstości występowania bólu różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Różnicę istotną statystycznie dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla: anoreksji (20,5% w grupie KAB vs 7,0% w grupie ART), biegunki (31,8% w grupie KAB vs 8,0% w grupie ART), astenii (54,5% w grupie KAB vs 31,0% w grupie ART).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DOC → KAB jak i DOC → ABI były: astenia, ból i niedokrwistość. Większość zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia. W grupie DOC → ABI 302 (84,6%) z 357 raportowanych

zdarzeń określono jako niezwiązane z leczeniem, w grupie DOC → ABI było to 112 (53,3%) z 210 raportowanych zdarzeń.

W badaniu *Houts 2014* nie przeprowadzono kompleksowej oceny bezpieczeństwa, wskazano jedynie, iż częstość występowania neutropenii była istotnie statystycznie wyższa w grupie DOC → KAB vs DOC → ART (15,0% vs 1,4%). Podano również informację, że anemia wystąpiła u 7% chorych w grupie DOC → KAB (nie przedstawiono częstości występowania tego zdarzenia w grupie DOC → ART).

### 15.1.1. KAB vs BSC

Względny efekt interwencji badanej i komparatora w odniesieniu do bezpieczeństwa przybliżono na podstawie badania *TROPIC*.

W badaniu *TROPIC* zgon odnotowano u 18 (4,9%) chorych w grupie DOC → KAB, gdzie najczęstszą przyczyną zgonów była neutropenia i jej konsekwencje kliniczne. W grupie DOC → MIT zgon wystąpił u 9 (2,4%) chorych, a jego najczęstszą przyczyną była progresja choroby. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występujące **zdarzenia niepożądane** raportowane podczas leczenia kabazytakselem obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w grupie DOC → KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB niż w grupie leczonej MIT.

### 15.1.1. Zestawienie wyników z badań dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB

Analizę bezpieczeństwa kabazytakselu przeprowadzono na podstawie 8 badań, w tym 6 badań obserwacyjnych (*Lee 2014, Wissing 2015, Kongsted 2016, Cicero 2017, Delanoy 2018, CAPRISTANA*) oraz 2 badań randomizowanych (*CARD, TROPIC*).

Czas obserwacji chorych jak i czas ekspozycji na lek mógł się różnić między badaniami. Dla sekwencji DOC → KAB mediana liczby cykli leczenia KAB zawierała się w zakresie 5-8 cykli. Z kolei dla sekwencji DOC → ART → KAB mediana ta wynosiła 4-7 cykli.

Uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) raportowanych podczas leczenia KAB w badaniach obserwacyjnych oraz eksperymentalnych *TROPIC* i *CARD*. Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że stosowanie kabazytakselu jest związane z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono również, że profil bezpieczeństwa kabazytakselu stosowanego w II oraz III linii leczenia jest porównywalny.

### **15.1.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z ChPL Cabazitaxel EVER Pharma® oraz dane ze stron ADRReports oraz WHO UMC.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w Cabazitaxel EVER Pharma® obejmowały m.in. reakcje nadwrażliwości, zahamowanie czynności szpiku kostnego, ryzyko neutropenii, zaburzenia żołądka i jelit, neutropenię obwodową, niedokrwistość oraz ryzyko niewydolności nerek. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, trombocytopenię i biegunkę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . u chorych leczonych kabazytakselem były: neutropenia, leukopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, biegunka.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia kabazytakselem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

### **15.1.3. Wnioski**

Kabazytaksel jest lekiem, dla którego we wnioskowanej populacji udowodniono skuteczność w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych. Analiza profilu bezpieczeństwa kabazytakselu wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania kabazytakselu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie kabazytakselu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia opornego na kastrację

---

raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) u chorych leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

---

## 16. Dyskusja

**Leczenie kabazytakselem chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel jest skuteczną i wartościową opcją terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, która umożliwia wydłużenie czasu przeżycia chorych.** Na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych stwierdzono, że kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do octanu abirateronu i enzalutamidu oraz wyższą skuteczność w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Wniosek o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu potwierdzają także wytyczne kliniczne jak i praktyka kliniczna, ponieważ wymienione leki są finansowane w wielu krajach europejskich.

W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia określono, że komparatorem dla kabazytakselu będą leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid) lub najlepsze leczenie wspomagające. U chorych po leczeniu docetakselą komparatorem dla kabazytakselu będzie lek nakierowany na receptor androgenowy (DOC → KAB vs DOC → ART). Z kolei u chorych po leczeniu zarówno docetakselą jak i lekiem nakierowanym na receptor androgenowy komparatorem będzie BSC (DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC). W przypadku wcześniejszego leczenia docetakselą oraz lekiem nakierowanym na receptor androgenowy, możliwe jest zastosowanie terapii androgenowej zarówno przed jak i po docetakselu. Wybór komparatorów został potwierdzony przez ekspertów klinicznych.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią. Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAB vs ART oraz KAB vs BSC we wnioskowanej populacji. W celu wykonania kompleksowej oceny KAB vs ART



w analizie zaprezentowano wyniki metaanaliz sieciowych (*Chen 2022, Fryzek 2018, Tassinari 2018*) oraz wyniki badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących KAB vs ART. W przypadku porównania KAB vs BSC efekt interwencji badanej względem komparatora przybliżono na podstawie randomizowanych badań *TROPIC* i *CARD*. Badanie *TROPIC* to badanie porównujące kabazytaksel i mitoksantron u chorych po uprzedniej terapii docetakselem, co odpowiada następującym sekwencjom leczenia DOC → KAB vs DOC → MIT. Przyjęto założenie, że grupa leczona mitoksantronem przybliża efekt komparatora, ponieważ jest stosowana jako terapia paliatywna u chorych, którzy nie tolerują innych terapii [NCCN 2022]. Skuteczność mitoksantronu jest porównywalna do skuteczności prednizolonu w monoterapii [Green 2015], a więc leczenia objawowego. Z kolei w badaniu *CARD* oceniano względną skuteczność KAB vs ART u chorych po uprzedniej terapii DOC oraz ART (przed lub po leczeniu docetakselem), co odpowiada następującym sekwencjom leczenia DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART. Octan abirateronu podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali enzalutamid, a enzalutamid podawano chorym, którzy wcześniej otrzymali octan abirateronu. W tej sytuacji zastosowanie 2 terapii ART przybliża efekt komparatora, ponieważ w przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem a octanem abirateronu [Shore 2017, Lombard 2018]. Eksperci kliniczni wskazują na niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [Opinia RDTL Zytiga®]. Biorąc pod uwagę występowanie oporności krzyżowej między enzalutamidem i octanem abirateronu przyjęto, iż zastosowanie KAB po ART będzie przybliżać efekt BSC. Ponadto w celu przeprowadzenia kompleksowej oceny interwencji badanej w raporcie przedstawiono zestawienie wyników z kilkunastu badań pierwotnych dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC, ART → KAB.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono zarówno badania randomizowane, jak i liczne badania obserwacyjne. Większość badań obserwacyjnych miała charakter retrospektywny. W kontekście rosnącej potrzeby gromadzenia danych z rzeczywistej praktyki klinicznej włączone badania retrospektywne stanowią cenne źródło wiedzy o skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu we wnioskowanej populacji.

Między badaniami zaobserwowano różnice w charakterystyce chorych, co najprawdopodobniej znalazło swoje odzwierciedlenie w szerokim zakresie raportowanych wyników dla mediany czasu przeżycia oraz mediany przeżycia bez progresji choroby. Fakt ten może utrudniać interpretację wyników, ale jednocześnie dowodzi o tym, że chorzy z mCRCP w rzeczywistej praktyce klinicznej będą się różnić między sobą w zakresie różnych czynników prognostycznych, w tym m.in. statusem sprawności, stężeniem PSA, stopieniem złośliwości guza, stężeniem fosfatazy alkalicznej, stężeniem dehydrogenazy mleczanowej czy stężeniem hemoglobiny. Co więcej, w kilku źródłach zwrócono uwagę, iż u chorych otrzymujących KAB w II linii leczenia częściej obserwowano gorszy stan sprawności wg ECOG niż w przypadku ART [Puentes 2019, Caffo 2020]. W opinii autorów chorym o gorszym stanie sprawności oferuje się w pierwszej kolejności kabazytaksel, aby uniknąć sytuacji, w której nie będzie możliwe zastosowanie tej terapii na dalszej linii leczenia [Caffo 2020]. W innym badaniu (Angelergues 2018) obejmującym liczną kohortę chorych (N=574) stwierdzono, że chorzy otrzymujący KAB po leczeniu docetakselem (tj. chorzy leczeni sekwencją DOC → KAB oraz DOC → KAB → ART) mają wyższe prawdopodobieństwo choroby przerzutowej (p=0,001), wysokiego wyniku wg skali Gleason (p=0,07), więcej przerzutów trzewnych (p=0,03), a także otrzymały mniej terapii miejscowych z intencją wyleczenia (p=0,03) niż chorzy otrzymując ART po DOC. W związku z powyższym źródła danych opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną, w tym badanie przeprowadzone na licznej kohorcie chorych potwierdzają, że kabazytaksel w II linii leczenia jest częściej oferowany chorym z większym obciążeniem klinicznym. Może również wnioskować, iż wybór terapii w początkowej linii leczenia będzie determinować wybór terapii w kolejnych liniach.

Obecnie dąży się do znalezienia jak najbardziej optymalnej sekwencji terapii [Linder 2019, Oh 2018]. Należy jednak zauważyć, że optymalne sekwencjonowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu i kabazytakselu jest niejasne ze względu na brak badań prospektywnych oceniających różne sekwencje leczenia [Al-Mansouri 2019]. W kontekście sekwencjonowania leków w mCRPC oraz pozycjonowania kabazytakselu w tej sekwencji należy zwrócić uwagę na wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych Angelergues 2018 i Delanoy 2018. Retrospektywna analiza danych z badania Angelergues 2018 pochodzących od 574 chorych z mCRPC wykazała, że zastosowanie sekwencji leczenia ADT → DOC → KAB → ART przynosi korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, przy czym korzyść ta była zbliżona do wyników uzyskiwanych dla sekwencji ADT → DOC → ART → KAB. Zbieżne rezultaty z badaniem Angelergues 2018 odnotowano w badaniu Delanoy 2018. Mediany OS dla sekwencji leczenia (od rozpoczęcia pierwszej terapii) DOC → KAB → ART vs DOC →

---

ART → KAB vs ART → DOC → KAB były zbliżone, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przeciwieństwie do docetakselu, skuteczność kabazytakselu w badaniu *Delanoy 2018* pozostawała bez zmian w II oraz III linii leczenia. Wniosek ten jest zgodny z wynikami badania randomizowanego fazy II, gdzie nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w OS i PFS dla kabazytakselu między grupą chorych wcześniej leczonych oraz wcześniej nieleczonych ART [van Soest 2015]. **Wyniki te dowodzą, że niezależnie od linii leczenia terapia kabazytakselem przynosi korzyści terapeutyczne w zakresie przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji nowotworu. Kabazytaksel zachowuje swoją aktywność przeciwnowotworową także u chorych, u których progresja następuje po zastosowaniu nowych leków nakierowanych na receptor androgenowy.**

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®* podczas leczenia kabazytakselem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były m.in.: niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i biegunka. W badaniu *TROPIC* obserwowano również zgony, które najczęściej były związane z neutropenią i jej konsekwencjami klinicznymi. W badaniu *TROPIC* większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wystąpiła na początku badania oraz była związana z brakiem aktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach badania *TROPIC* przeprowadzono również analizę wpływu leczenia zdarzeń niepożądanych na częstość przerywania leczenia. Analiza ta obejmowała ośrodki badawcze z Francji, w których prowadzono badanie *TROPIC*. Stwierdzono, że aktywne leczenie zdarzeń niepożądanych wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia w ramieniu kabazytakselu w porównaniu do ramienia kabazytakselu w całkowitej populacji z badania *TROPIC* (kolejno 11% vs 18%) oraz z brakiem zgonów będących następstwem zdarzeń niepożądanych [Pouessel 2012]. W związku z powyższym w celu minimalizacji negatywnych skutków neutropenii oraz biegunki należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Chorzy leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami *Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej* i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Jeśli u chorego wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi [ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®].

---

Profil bezpieczeństwa kabazytakselu był zbliżony w badaniach eksperymentalnych oraz badaniach rutynowej praktyki klinicznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu KAB w II linii w porównaniu z KAB w III linii była również porównywalna.

Jakość życia jest istotnym klinicznie punktem końcowym w zaawansowanym nowotworze, jakim jest oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami. Wyniki badań obserwacyjnych, w których oceniano jakość życia chorych, świadczą o korzystnym wpływie kabazytakselu w zakresie co najmniej utrzymania początkowej jakości życia. W badaniu *CAPRISTANA*, którego wyniki przedstawiono w ramach niniejszej analizy, wynik całkowity wg FACT-P u ok. 32% chorych uległ poprawie, natomiast u 40% chorych był stabilny. W raporcie dla produktu leczniczego Jevtana® omówiono wyniki z obserwacyjnego badania *FUJI*, w którym poprawę lub stabilizację jakości życia zaobserwowano u 70% chorych. Podobnie w innych badaniach obserwacyjnych. Stwierdzono, że badania obserwacyjne wskazują również na korzystny wpływ kabazytakselu na kontrolę bólu u chorych (w zakresie tego punktu końcowego wyniki badania *TROPIC* były niejednoznaczne) [AWA Jevtana®].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również 26 przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, przy czym w 3 publikacjach wykonano porównanie pośrednie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu u chorych wcześniej leczonych docetakselem – publikacje *Fryzek 2018*, *Tassinari 2018* i *Chen 2022*. Kluczowe wnioski z przeglądów systematycznych zebrano poniżej:

- **Na podstawie porównania pośredniego wykonanego w ramach 3 przeglądów systematycznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Fryzek 2018, Tassinari 2018 i Chen 2022].**
- Optymalne sekwencjonowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu i kabazytakselu określono jako niejasne ze względu na brak badań prospektywnych oceniających różne sekwencje leczenia [Al-Mansouri 2019, Shore 2017, Lebdaï 2016]. Co więcej, na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że wcześniejsze leczenie ABI lub ENZ nie ma wpływu na skuteczność KAB [Shore 2017, Lebdaï 2016].
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu KAB w II linii w porównaniu z KAB w III linii jest porównywalna. Poprawa QoL i zmniejszenie bólu

---

były również zbliżone u chorych leczonych KAB w III i wcześniejszej linii leczenia [Al-Mansouri 2019].

Powyższe wnioski są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

Wytyczne polskie jak i zagraniczne u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację zalecają kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek rad-223. **Z perspektywy klinicznej istotne jest, aby rozszerzyć spektrum dostępnych terapii, co może umożliwić lekarzom podejmowanie decyzji klinicznych uzależnionych indywidualnie od stanu zdrowia chorego.** Tym bardziej biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania poszczególnych leków, korzystne jest udostępnienie chorym wszystkich opcji terapeutycznych, które są zalecane przez wytyczne kliniczne. **Co więcej, kabazytaksel mógłby być jedyną aktywną opcją terapeutyczną u chorych, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetakselem i terapią androgenową,** a jednocześnie nie kwalifikują się do leczenia radem-223. Według wytycznych klinicznych zastosowanie radu-223 jest ograniczone do populacji z przewagą zajęcia kości, bez przerzutów trzewnych. Ponadto tak jak wspomniano powyżej eksperci kliniczni wskazali, iż liczba chorych leczonych radem-233 we wnioskowanej populacji wynosi jedynie ok. 200 chorych rocznie. W związku z powyższym u większości chorych po niepowodzeniu leczenia docetakselem i terapią androgenową stosowane jest jedynie leczenie objawowe.

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

**W świetle zgromadzonych dowodów klinicznych stwierdzono, że w pełni zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® w leczeniu chorych**

---

---

**z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii.**

---

## 17. Załączniki

### 17.1. Ocena skuteczności DOC → KAB vs DOC → ART

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wartości HR dla porównania ART vs KAB, które w głównej części analizy zostały przekształcone na HR dla porównania KAB vs ART, co zostało opisane w zasadach ekstrakcji.

**Tabela 79.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ART		HR (95% CI) ART vs KAB	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>							
CAPRO (Puente 2019)	OS	20,3 (b/d)	44	n/o	100	0,40 (0,21; 0,76)	TAK; p=0,004
<b>Skumulowany czas przeżycia całkowitego<sup>77</sup></b>							
CAPRO (Puente 2019)	OS	b/d	44	b/d	97	0,425 (0,222; 0,816)	TAK; p=0,008
<b>Czas przeżycia całkowitego – analiza Coxa z dopasowaniem</b>							
CAPRO (Puente 2019)	OS - analiza uwzględniająca zmienne istotnie statystycznie związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia tj.	b/d	44	b/d	100	0,91 (0,71; 1,18) <sup>78</sup>	NIE; p=0,484

<sup>77</sup> Przeżycie mierzone od rozpoczęcia leczenia docetakselem.

<sup>78</sup> Analiza za pomocą regresji Coxa uwzględniająca wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej tj. zmienne istotnie statystycznie związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	DOC → KAB		DOC → ART		HR (95% CI) ART vs KAB	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
	wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej						
<i>Houts 2014</i>	OS - analiza uwzględniająca zmienne istotnie statystycznie	b/d	60	b/d	71	1,6934 (1,0658; 2,6906)	TAK; p=0,0258

**Tabela 80.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie (publikacja)	Definicja progresji choroby	DOC → KAB		DOC → ART		HR ART vs KAB (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna	6,4 (b/d)	44	8,7 (b/d)	100	0,57 (0,38; 0,85)	TAK; p=0,005
	Progresja biochemiczna	9,9 (b/d)	44	9,2 (b/d)	100	0,78 (0,49; 1,24)	NIE; p=0,290
<b>Skumulowany czas przeżycia wolnego od progresji choroby<sup>79</sup></b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna	b/d	44	b/d	100	0,565 (0,377; 0,848)	TAK; p=0,005
	Progresja biochemiczna	b/d	44	b/d	100	0,779 (0,489; 1,240)	NIE; p=0,290
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza wrażliwości</b>							
<i>CAPRO (Puente 2019)</i>	Progresja kliniczna/radiologiczna <sup>80</sup>	b/d	44	b/d	100	1,12 (0,85; 1,49)	NIE; p=0,413
	Progresja biochemiczna	b/d	44	b/d	100	1,22 (0,91; 1,62)	NIE; p = 0,184

<sup>79</sup> Przeżycie mierzone od rozpoczęcia leczenia docetakselem.

<sup>80</sup> Analiza za pomocą regresji Coxa uwzględniająca wiek, wynik w skali Gleasona i zwiększone stężenie LDH, niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej tj. zmienne istotnie statystycznie związane z rodzajem terapii przepisywanej w II linii leczenia.



## 17.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 81.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

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)	251 888	329 398	24 755
#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)	5 236 019	5 003 085	251 094
#3	#1 AND #2	201 942	262 428	17 787
#4	(PC OR Pca)	1 721 666	181 328	32 877
#5	#3 OR #4	1 887 741	401 163	48 614
#6	("androgen independent" OR "androgen-independent" OR "androgen insensitive" OR "androgen-insensitive" OR "castrate-refractory" OR "castrate refractory" OR "castrate-resistant" OR "castrate resistant" OR "castration-refractory" OR "castration refractory" OR "castration resistant" OR "castration-resistant" OR "hormone refractory" OR "hormone-refractory" OR "hormone resistant" OR "hormone resistant")	17 423	27 441	30 453
#7	#5 AND #6	16 760	26 505	30 262
#8	(CRPC OR mCRPC)	5 729	13 040	1 680
#9	#7 OR #8	16 980	27 645	30 371
#10	(cabazitaxel OR kabazitaxel OR jevtana OR "ctx spl9111" OR ctxspl9111 OR "rpr 116258 a" OR "rpr 116258a" OR rpr116258a OR "txd 258" OR txd258 OR "xrp 6258" OR xrp6258)	15 174	2 308 <sup>^^</sup>	317
#11	#9 AND #10	825	1 650	251
#12	(random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	18 019 746	18 488 024 <sup>^^^</sup>	n/d
#13	#11 AND #12	690	1 330	n/d
#14	#13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	847	n/d

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#15	#13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim)	n/d	148	n/d

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 3 Cochrane Reviews, 245 Trials

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 09.02.2022 r.

### 17.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 82.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	cabazitaxel	90
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	cabazitaxel	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	cabazitaxel	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	cabazitaxel	74
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(cabazitaxel) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	46
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(cabazitaxel) AND (Castration-Resistant Prostate Cancer)	31
<b>URPLWMPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	kabazytaksel	0

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

Data wyszukiwania: 08.06.2022 r.

## 17.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 83.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Chen 2022</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline (przez OVID) Baza Embase (przez OVID) Baza Cochrane Data przeszukania baz: do 15.06.2021 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego u chorych, u których doszło do progresji choroby po leczeniu docetakselem.	<p>Do przeglądu włączono 5 badań RCT. W ramach metaanalizy porównywano 4 terapie (ABI, ENZ, KAB i rad-223). Włączone badania to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>TROPIC</i> – badanie porównujące kabazytaksel + prednizolon vs mitoksantron + prednizolon</li> <li><i>COU-AA-301</i> – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon</li> <li><i>Sun 2016</i> – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon</li> <li><i>AFFIRM</i> – badanie porównujące enzalutamid + prednizon vs placebo + prednizon</li> <li><i>ALSYMPCA</i> – badanie porównujące Rad-233 vs placebo.</li> </ul> <p>Wyniki kliniczne uzyskane dla wszystkich 4 terapii wskazywały na poprawę OS i bPFS w odniesieniu do komparatora.</p> <p><b>W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,30), a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (HR=0,83 (95%CI: 0,65; 1,06).</b></p> <p>Na podstawie analizy SUCRA określono, że enzalutamid ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia terapią o najwyższej skuteczności w odniesieniu do OS, a następnie kabazytaksel, rad-223 i octan abirateronu.</p> <p>Pod względem bezpieczeństwa terapie zajęły następujące pozycje w rankingu od najbezpieczniejszej do najmniej</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				bezpiecznej: rad-223, enzalutamid, octan abirateron i kabazytaksel.
<i>Yanagisawa 2022</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o umiarkowanej jakości	PUBMED, Web of Science, Scopus Data przeszukania baz: styczeń 2022 r.	Ocena wpływu KAB na przeżycie chorych z mCRPC oraz określenie czynników prognostycznych wpływających na wyniki leczenia KAB.	Do przeglądu włączono 25 badań, w tym 19 badań kwalifikowało się do metaanalizy. Uwzględniono badania, jeśli dotyczyły chorych z mCRPC leczonych KAB: z nieprawidłowym stanem klinicznym i hematologicznym (interwencja badana) oraz chorymi bez nieprawidłowego stanu klinicznego i czynników hematologicznych (interwencja kontrolna). Do przeglądu włączano również badania z udziałem chorych leczonych KAB (interwencja badana) oraz chorych leczonych innymi sekwencjami leczenia (interwencja kontrolna). U chorych z mCRPC leczonych docetakselem późniejsze leczenie KAB było związane z lepszym OS w porównaniu chorymi nieleczonymi KAB ([HR]: 0,70, 95% CI: 0,56-0,89). Autorzy zidentyfikowali również kilka cech klinicznych i hematologicznych, które mogą wpływać na OS w mCRPC u chorych leczonych KAB po uprzedniej terapii DOC: zły stan sprawności, obecność przerzutów trzewnych, choroba objawowa, wysoki poziom fosfatazy alkalicznej, wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej, wysoki poziom białka C-reaktywnego, niski poziom albuminy i niski poziom hemoglobiny.
<i>Al-Mansouri 2019</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed Baza Medline (przez OVID) Baza Scopus Baza Embase Wyszukiwanie było ograniczone do badań przeprowadzonych po październiku 2010 r.	Ocena leczenia kabazytakselem, w tym określenie czasu trwania leczenia, skuteczności niższej dawki i częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz określenie optymalnej kolejności stosowania	Do przeglądu włączono 23 badania, w tym badania RCT, badanie prospektywne rozszerzonego dostępu (EAS) oraz badania retrospektywne. <u>Optymalne sekwencjonowanie kabazytakselu w leczenie mCRPC</u> <b>Optymalne sekwencjonowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu i kabazytakselu określono jako niejasne ze względu na brak badań prospektywnych oceniających różne sekwencje leczenia.</b>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			kabazytakselu w sekwencji leczenia.	<p>Stosowanie KAB w III linii po wcześniejszej terapii ART zostało oceniono w kilku badaniach retrospektywnych. W badaniach obserwowano dużą zmienność raportowanych wyników. Mediana OS u chorych leczonych KAB zawierała się w zakresie 8,2-17 mies., a mediana PFS zawierała się w zakresie 3,3-11,7. W niektórych badaniach mediana OS dla KAB była zbliżona u chorych wcześniej leczonych oraz wcześniej nieleczonych ART (13 vs 14 mies., p=0,65).</p> <p>Jednakże w 2 badaniach retrospektywnych odnotowano, że leczenie KAB → ABI vs ABI → KAB wiązało się z dłuższą medianą OS (18,2 vs 11,8 mies.; HR: 0,13, 95% CI: 0,02-0,73; p = 0,02) oraz dłuższą medianą PFS (8,1 vs 6,5 mies., p=0,05).</p> <p>Analiza danych RWE wykazała, że u chorych wysokiego ryzyka wcześniej leczonych DOC, KAB wiązał się z dłuższym czasem OS w porównaniu z ART.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu KAB w II linii w porównaniu z KAB w III linii była porównywalna. Poprawa QoL i zmniejszenie bólu były również zbliżone u chorych leczonych KAB w III i wcześniejszej linii leczenia.</p> <p>Ogólnie KAB jako lek II linii po leczeniu DOC jest preferowany u chorych objawowych z dużym prawdopodobieństwem progresji choroby. W leczeniu III linii KAB również może być stosowany bezpiecznie i skutecznie po ABI i ENZ. Należy przy tym wziąć pod uwagę tolerancję na leczenie oraz możliwe działania niepożądane.</p> <p><b>Kabazytaksel jest terapią wydłużającą czas przeżycia u chorych z mCRPC oraz jest dobrze tolerowany (zwłaszcza po I cyklu leczenia, w którym ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej i biegunki jest najwyższe).</b></p> <p>Badania RCT potwierdzają skuteczność mniejszej dawki KAB, którą należy rozważyć zwłaszcza u chorych wysokiego ryzyka. Z kolei korzyść z leczenia KAB powyżej 10 cykli, jest nieudowodniona i wymaga dalszych badań.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na ograniczenia (ryzyko błędu selekcji) wynikające z retrospektywnego charakteru badań oraz brakujących informacji w niektórych włączonych badaniach.
<i>Fryzek 2018</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline Baza Embase Baza Cochrane Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2010 r. do 26 lutego 2015 r.  Dodatkowo przeszukano źródła abstraktów konferencyjnych z Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO oraz ASCO-GU), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego, Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem, Europejskiego Towarzystwa Urologicznego oraz Międzynarodowego Towarzystwa Onkologicznego od 2011 – 2015 r.	Określenie skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu w porównaniu z ABI i ENZ w leczeniu chorych z mCRPC, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia docetakselem.	Do porównania pośredniego włączono 3 badania randomizowane: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>TROPIC</i> – badanie porównujące kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon;</li> <li><i>COU-AA-301</i> – badanie porównujące octan abirateronu + prednizolon vs placebo + prednizolon;</li> <li><i>AFFIRM</i> – badanie porównujące enzalutamid + prednizolon vs placebo + prednizolon.</li> </ul> <p>Mediany OS były zbliżone we wszystkich 3 grupach terapeutycznych. <b>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem (HR=1,04 (95%CI: 0,83; 1,28)), a także między enzalutamidem vs kabazytakselem (HR=0,88 (95%CI: 0,69; 1,11)).</b></p> <p>Większe prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości i biegunki obserwowano w grupie KAB vs ABI. Ocenę bezpieczeństwa należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że analiza została oparta na niewielkiej liczbie zdarzeń, co może skutkować niestabilnością oszacowań.</p> <p>Autorzy podkreślili, iż głównym ograniczeniem porównania są różne interwencje w ramieniu komparatora oraz różnice w definicjach PFS.</p>
<i>Tassinari 2018</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o	Baza Medline Baza Embase Baza Cochrane Baza CINAH Baza CRISP	Metaanaliza sieciowa porównująca enzalutamid, octan abirateronu, kabazytaksel i rad-223 w leczeniu mCRPC z opornością na DOC.	Do metaanalizy włączono 4 badania RCT: <i>TROPIC</i> , <i>COU-AA-301</i> , <i>AFFIRM</i> i <i>ALSYMPCA</i> .  <b>Nie odnotowano istotnej różnicy w OS między ABI vs KAB oraz ENZ vs ABI w odniesieniu do całkowitej populacji oraz analizowanych podgrup</b> (chorzy z ECOG=0-1, ECOG=2, BPI-SF ≤4, BPI-SF >4, chorzy leczeni wcześniej 1 linią chemioterapii,

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	bardzo niskiej jakości	Data przeszukania baz: od stycznia 2020 r. do lutego 2018 r.		<p>chorzy leczeni wcześniej 2 liniami chemioterapii, chorzy w wieku &lt;65 r.ż., chorzy w wieku &gt; 65 r.ż.).</p> <p>Dla porównania ABI vs KAB nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w czasie do progresji PSA, dla porównania ENZ vs KAB różnica ta była znamienna statystycznie na korzyść ENZ..</p> <p>Na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej stwierdzono o braku znaczących różnic w skuteczności leczenia między KAB, ENZ, ABI i RT. W związku z powyższym, wybór leczenia powinien być dokonany na podstawie kryteriów takich jak bezpieczeństwo leczenia, przestrzeganie zaleceń przez chorego oraz kosztów terapii.</p>
Poorthuis 2017	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej jakości	PubMed, EMBASE, Cochrane (dla okresu 07.2007-06.2016)	Ocena terapii stosowanych w II linii leczenia mCRPC po wcześniejszym leczeniu DOC na podstawie badań RCT.	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 9 badań RCT, w tym badanie TROPIC dla KAB, badania COU-AA-301 dla ABI, badanie AFFIRM dla ENZ oraz badanie ALSYMPCA dla radu.</p> <p>Autorzy przeglądu wnioskują, iż najlepsze dostępne dowody dotyczące efektywnego wydłużenia OS i PFS odnaleziono dla ABI+PRE vs PLC+PRE oraz ENZ vs PLC. Inne metody leczenia mogą być korzystne dla poszczególnych chorych, biorąc pod uwagę: kryteria kwalifikacji chorych do badania, ryzyko błędu systematycznego, analizy podgrup oraz jakość życia i zdarzenia niepożądane.</p> <p>U chorych z przerzutami do kości lub do trzewi wysoka jakość dowodów na wydłużenie OS obejmuje badania dla CAB+PRE vs MIT+PRE. W przypadku chorych z mCRPC oraz z ≥2 przerzutami kości wysoka jakość dowodów na wydłużenie OS została odnaleziona dla radu. Wpływ radu na PFS określono jako niejasny.</p>
Shore 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB;	MEDLINE PubMed	Ocena optymalnych strategii sekwencjonowania leczenia u chorych z mCRPC.	<p><u>Optymalne sekwencjonowanie kabazytakselu w leczenie mCRPC</u></p> <p><b>Optymalne sekwencjonowanie leków w mCRPC określono jako niejasne. Co więcej, na podstawie 5 badań retrospektywnych stwierdzono, że wcześniejsze leczenie ABI lub ENZ nie ma wpływu na skuteczność KAB.</b></p>



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.			W 2 badaniach, w których stosowano KAB w populacji po leczeniu DOC nie stwierdzono różnic w jego skuteczności między grupą wcześniej leczoną oraz wcześniej nieleżoną ART (ENZ/ABI). Wyniki te są zgodne z danymi przedklinicznymi, które wykazują na oporność krzyżową między enzalutamidem i docetaksel, ale nie kabazytakselem.
<i>Summers 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Medline Baza Embase Baza Cochrane Ręczne przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych. Data przeszukania baz: luty 2015 r. z datą docięcia styczeń 2010 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych terapii tj. octanu abirateronu, kabazytaksel i enzalutamid stosowanych w mCRPC po DOC.	Do przeglądu włączono 13 badań RCT i 107 badań nierandomizowanych, w tym badania dla KAB: badanie RCT <i>TROPIC</i> oraz 46 badań bez randomizacji. <b>W badaniu <i>TROPIC</i> odnotowano dłuższą medianą OS dla KAB vs MIT (15,1 vs 12,7 mies.) oraz PFS (2,8 vs 1,4 mies.).</b> Wyniki wszystkich badań zestawiono w tabeli, przy czym podkreślono różnice między definicjami PFS w badaniach, które ograniczają ich porównanie.
<i>Tonyali 2017</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Pubmed	Przegląd terapii dostępnych w leczeniu mCRPC oraz ocena ich profilu bezpieczeństwa oraz wpływu na jakość życia chorych.	Do przeglądu włączono 8 badań RCT. W badaniu <i>TROPIC</i> najczęściej występującymi AE w ramieniu KAB były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia (82% chorych), leukopenia (68% chorych), niedokrwistość (11% chorych) i małopłytkowość (4% chorych). Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (47% chorych). Gorączka neutropeniczna stopnia $\geq 3$ była obserwowana u 8 chorych przyjmujących KAB i 1% chorych przyjmujących mitoksantron. Jakość życia uległa poprawie, a ból malał wraz ze wzrostem liczby cykli leczenia KAB (57,1% chorych zgłosiło brak bólu lub dyskomfortu po dziesiątym cyklu KAB w porównaniu z 22,3% chorymi na początku terapii).
<i>Corfield 2016</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB;	Pubmed Nie zastosowano żadnych dat odcięcia w odniesieniu do dat publikacji.	Ocena dostępnych dowodów dla terapii stosowanych w leczeniu mCRPC.	Do przeglądu włączono 9 badań RCT. W przeglądzie przytoczono wyniki z badania <i>TROPIC</i> , w którym odnotowano dłuższą medianą OS dla KAB vs MIT (15,1 vs 12,7 mies.). Leczenie KAB wiązało się z redukcją o 30% ryzyka zgonu w porównaniu z MIT (HR: 0,70, 95% CI: 0,59-0,83, P < 0,0001).



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.			Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia KAB były zdarzenia hematologiczne w tym neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.
<i>Lebdai 2016</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed Baza Embase Data przeszukania baz: styczeń 2015 r.	Przegląd systematyczny różnych sekwencji leczenia w mCRPC.	<p>Do przeglądu włączono 17 badań retrospektywnych.</p> <p><u>KAB po leczeniu DOC i ABI (DOC → ABI → KAB)</u></p> <p>Badanie przeprowadzone przez <i>Pezaro 2014</i> wykazało, że KAB zachowuje aktywność w III linii leczenia po DOC i ABI. W innym badaniu <i>Sella 2014</i> potwierdzono powyższe rezultaty.</p> <p>W publikacji <i>Al Naukozi 2015</i> opisano, że w warunkach <i>in vitro</i> KAB nie wykazywał oporności krzyżowej z ART.</p> <p>W badaniu retrospektywnym <i>Sonpavde 2015a</i> 77 chorych otrzymało sekwencję DOC → KAB → ABI, a 36 chorych sekwencję DOC → ABI → KAB. Mediana OS i czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia były istotnie statystycznie dłuższe grupie DOC → KAB → ABI vs DOC → ABI → KAB (18,2 vs. 11,8 mies.; 10,4 vs. 7,1 mies.). W grupie DOC → KAB → ABI obserwowano dłuższy czas ekspozycji na KAB. Przerwanie leczenia z powodu progresji było częstsze w przypadku stosowania ABI (81,3%) niż KAB, a przerwanie leczenia z powodu toksyczności było częstsze w przypadku stosowania KAB niż ABI (10,3% i 9,7%). Nie wykazano jednak istotności statystycznej dla różnicy między grupami.</p> <p>W innym badaniu porównującym DOC → KAB → ABI stwierdzono większe ryzyko zgonu w przypadku sekwencji DOC → ABI w porównaniu z DOC → KAB. Dodatkowo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PFS dla porównania DOC → KAB → ABI vs DOC → ABI → KAB (4,64 mies. vs, 4,87; p = 0,4884).</p> <p><b>Autorzy zwrócili uwagę na brak dowodów wysokiej jakości zalecających konkretne sekwencjonowanie terapii w leczeniu mCRPC.</b></p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Nussbaum 2016	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Medline; Wyszukanie było ograniczone do artykułów opublikowanych pomiędzy styczniem 2010 r., a kwietniem 2015 r. Dodatkowo przeszukano bibliografię kwalifikujących się publikacji.	Ocena wpływu nowych metod leczenia mCRPC z perspektywy chorego.	<p>W ramach przeglądu włączono 10 badań pierwotnych, w tym badanie <i>TROPIC</i> dla KAB.</p> <p>W badaniu <i>TROPIC</i> częstość występowania odpowiedzi w odniesieniu do bólu wyniosła w grupie KAB vs MI kolejno 7,7% vs 9,2% (<math>p = 0,63</math>). Z kolei mediana czasu do progresji choroby w grupie KAB nie została osiągnięta, a w grupie MIT wyniosła 11 mies. (HR 0,91; 95% CI, 0,69–1,19; <math>p = 0,52</math>). Natężenie bólu oceniano za pomocą kwestionariusza <i>McGill-Melzack</i> określono jako zbliżono w obu grupach.</p> <p>Stwierdzono, że spośród leków omawianych w tym przeglądzie ABI + prednizon, ENZ oraz rad-223 oferują wyraźne korzyści w zakresie HRQoL i łagodzenia bólu, a także wydłużenia czasu przeżycia oraz kontrolę nowotworu. Badania z zastosowaniem MIT, DOC i KAB nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy HRQoL lub zmniejszeniu bólu w porównaniu z ramieniem kontrolnym.</p>
Oudard 2016	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed Dane opublikowane do marca 2015 r.	Ocena terapii stosowanych w mCRPC oraz kolejność ich zastosowania.	<p>Do przeglądu włączono 10 badań RCT i 28 badań retrospektywnych.</p> <p>W badaniu <i>TROPIC</i> wykazano, że KAB z prednizonem istotnie statystycznie poprawił OS i PFS w porównaniu z MIT z prednizonem. Częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej była istotnie statystycznie większa w przypadku stosowania KAB.</p> <p><b>Kabazytaksel może być stosowany zarówno w II jak i III linii leczenia.</b> Dostępne dane sugerują, że najlepsze wyniki osiągnano gdy KAB był stosowany pomiędzy DOC a ART (ABI/ENZ). Na te wyniki może wpływać czas leczenia KAB, który jest dłuższy w II linii leczenia w porównaniu z III linią. Podkreślono przy tym, że potrzeba dalszych badań określających optymalny algorytm leczenia.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Sæterdal 2016</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Medline (przez OVID) Baza Embase (przez OVID) Baza Cochrane Library: Controlled Register of Trials (CENTRAL) NHS Economic Evaluations +-Database (NHS EED) Centre for Reviews and Dissemination: NHS EED ISI Web of Science Baza PubMed Epistemonikos Google Scholar  Data przeszukania baz: marzec 2015 r. Aktualizacji dokonano pod koniec października 2015 r.	Ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i opłacalności kosztowej nowych leków stosowanych u chorych z mCRPC.	<p>Opracowanie wtórne <i>Sæterdal 2016</i> stanowi norweski raport HTA dla 4 leków (KAB, ENZ, ABI i RAD) stosowanych u chorych z mCRPC.</p> <p>Do przeglądu włączono 8 badań RCT. Wyniki w raporcie przedstawiono osobno dla KAB, ENZ, ABI i RAD w tym w podziale na chorych wcześniej leczonych chemioterapią oraz chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią. Metaanalizę sieciową przeprowadzono dla chorych wcześniej leczonych i nieleczonych chemioterapią łącznie, dlatego nie dotyczy ona populacji wnioskowanej.</p> <p>W raporcie przedstawiono wyniki leczenia KAB u chorych po wcześniejszej chemioterapii na podstawie badania <i>TROPIC</i>. KAB wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu z MIT w odniesieniu do: PFS (HR=0,75), OS (HR=0,70) oraz liczby zgonów (RR=0,84).</p> <p>Badanie <i>TROPIC</i> wykazało również, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była neutropenia (82% w grupie KAB vs 58% w grupie MIT) i biegunka (odpowiednio 6% w porównaniu z &lt;1%).</p>
<i>Zustovich 2016</i>	Cook:4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości.	Baza Pubmed; Data przeszukania bazy: marzec 2016 r.	Opis obecnie dostępnych terapii stosowanych w celu łagodzenia bólu, opóźnienia zdarzeń związanych z układem kostnym i wydłużeniem czasu przeżycia u chorych z przerzutami do kości.	<p>W przeglądzie opisano wyniki z badania <i>TROPIC</i> dla KAB. Wyniki badania <i>TROPIC</i> wykazały, że KAB istotnie statystycznie wydłuża medianę OS w porównaniu z MIT (15,1 vs 12,7 mies., p&lt;0,0001), HR=0,70 (95% CI 0,59-0,83, p&lt;0,0001). Mediana PFS również była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KAB vs MIT tj. 2,8 vs 1,4 mies. (HR=0,74; 95% CI 0,64-0,86; p&lt;0,0001).</p> <p>Analiza jakości życia u chorych leczonych KAB wykazała tendencję do poprawy QoL. Stwierdzono również, że brak jest wystarczających dowodów na korzyść kliniczną ze stosowania KAB w zakresie łagodzenia bólu oraz opóźnienie/zapobieganie SSE.</p>

## 17.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 84.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacje								
		Yanagisawa 2022	Chen 2022	Al-Mansouri 2019	Fryzek 2018	Poorthuis 2017	Tassinari 2018	Shore 2017	Summers 2017	Tonyali 2017
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>	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
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	Częściowo TAK	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacje								
		Yanagisawa 2022	Chen 2022	Al-Mansouri 2019	Fryzek 2018	Poorthuis 2017	Tassinari 2018	Shore 2017	Summers 2017	Tonyali 2017
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>		NIE	NIE	NIE <sup>81</sup>	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	<u>Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?</u>	TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	Częściowo 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	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE
10.	<u>Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?</u>	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	n/d	TAK	n/d	TAK	n/d	n/d	n/d

<sup>81</sup> Przedstawiono liczbę badań wykluczonych wraz z powodami wykluczenia, nie przedstawiono jednak listy badań wykluczonych, co uniemożliwia ich identyfikację.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacje								
		Yanagisawa 2022	Chen 2022	Al-Mansouri 2019	Fryzek 2018	Poorthuis 2017	Tassinari 2018	Shore 2017	Summers 2017	Tonyali 2017
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	n/d	TAK	n/d	TAK	n/d	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	NIE	NIE	n/d	NIE	NIE	n/d	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)	Publikacje								
	Yanagisawa 2022	Chen 2022	Al-Mansouri 2019	Fryzek 2018	Poorthuis 2017	Tassinari 2018	Shore 2017	Summers 2017	Tonyali 2017
Jakość przeglądu systematycznego	umiarkowana jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość

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 85.

#### Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)	Publikacja					
	Corfield 2016	Lebdai 2016	Nussbaum 2016	Oudard 2016	Sæterdal 2016	Zustovich 2016
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
2. <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
3. Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Corfield 2016	Lebdai 2016	Nussbaum 2016	Oudard 2016	Sæterdal 2016	Zustovich 2016
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	n/d	n/d	n/d	NIE	n/d



Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Corfield 2016	Lebdai 2016	Nussbaum 2016	Oudard 2016	Sæterdal 2016	Zustovich 2016
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)	n/d	n/d	n/d	n/d	TAK	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość	bardzo niska jakość

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

---

## 17.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 86.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abdulla 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Abdulla A, Kapoor A. Emerging novel therapies in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. <i>Can Urol Assoc J.</i> 2011 Apr;5(2):120-33.
<i>Acar 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Acar O, Esen T, Lack NA. New therapeutics to treat castrate-resistant prostate cancer. <i>ScientificWorldJournal.</i> 2013 May 27;2013:379641.
<i>Ahmed 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Nie wszyscy chorzy leczeni kabazytaksem byli uprzednio leczeni DOC (ok. 88%). W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji. Ponadto w badaniu nie przedstawiono mediany OS i PFS.	Ahmed ME, Andrews JR, Alamiri J i in., Adding carboplatin to chemotherapy regimens for metastatic castrate-resistant prostate cancer in postsecond generation hormone therapy setting: Impact on treatment response and survival outcomes. <i>Prostate.</i> 2020 Oct;80(14):1216-1222
<i>Aldea 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne oceniające kabazytaksel u chorych z mCRPC, gdzie większość chorych była uprzednio leczona DOC. Wyniki przedstawiono w specyficznych subpopulacjach chorych tj. chorych z/brakiem zmian genomowych w naprawie uszkodzeń DNA (DDR+/DDR-).	Aldea M, Lam L, Orillard E i in., Cabazitaxel activity in men with metastatic castration-resistant prostate cancer with and without DNA damage repair defects. <i>Eur J Cancer.</i> 2021 Dec;159:87-97.
<i>Altavilla 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Altavilla A, Iacovelli R, Procopio G i in., Medical strategies for treatment of castration resistant prostate cancer (CRPC) docetaxel resistant. <i>Cancer Biol Ther.</i> 2012 Sep;13(11):1001-8.
<i>Annala 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT fazy II, w którym chorzy otrzymywali (naprzemiennie) zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne (KAB lub ART). W grupie KAB 56% chorych było wcześniej leczonych DOC, a w grupie ART 52% chorych. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dla rozpatrywanych ścieżek leczenia.	Annala M, Fu S, Bacon JVW, Sipola J, Iqbal N, Ferrario C i in., Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Jul;32(7):896-905.
<i>Ansari 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ansari J, Hussain SA, Alhasso A i in., Role of second-line systemic treatment post-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			docetaxel in metastatic castrate resistant prostate cancer-current strategies and future directions. Anticancer Agents Med Chem. 2011 Mar;11(3):296-306.
<i>Antonarakis 2011a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Antonarakis ES, Armstrong AJ. Evolving standards in the treatment of docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Sep;14(3):192-205.
<i>Antonarakis 2011b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Antonarakis ES. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol Rev. 2011 Winter;6(2):90-96.
<i>Armstrong 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie prospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych ABI/ENZ oraz chemioterapią po ABI/ENZ. W publikacji nie przedstawiono wyników dla kabazytakselu.	Armstrong AJ, Luo J, Nanus DM i in., Prospective Multicenter Study of Circulating Tumor Cell AR-V7 and Taxane Versus Hormonal Treatment Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. JCO Precis Oncol. 2020 Oct 28;4:PO.20.00200.
<i>Attard 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Attard G, de Bono JS. Translating scientific advancement into clinical benefit for castration-resistant prostate cancer patients. Clin Cancer Res. 2011 Jun 15;17(12):3867-75.
<i>Bahl 2013b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bahl A. Metastatic castration-resistant prostate cancer. Part 1: the challenges of the disease and its treatment. Eur J Oncol Nurs. 2013 Sep;17 Suppl 1:S1-6.
<i>Bahl 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Bahl A, Masson S, Malik Z i in., Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). BJU Int. 2015 Dec;116(6):880-7.
<i>Bando 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Bando Y, Hinata N, Terakawa T i in., Activity of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after treatment with single or dual regimens of novel

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			androgen receptor-targeting agents. <i>Med Oncol.</i> 2017 Aug 17;34(9):163.
<i>Beardsley 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Beardsley EK, Chi KN. Systemic therapy after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Curr Opin Support Palliat Care.</i> 2008 Sep;2(3):161-6.
<i>Belderbos 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza post-hoc badania RCT fazy II (CABARESC, NTR2991) dla kabazytakselu. W publikacji przedstawiono jedynie medianę OS, brak mediany PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Belderbos BPS, de Wit R, Hoop EO i in., Prognostic factors in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. <i>Oncotarget.</i> 2017 Nov 16;8(63):106468-106474.
<i>Bracarda 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Bracarda S, Gernone A, Gasparro D i in., Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Future Oncol.</i> 2014 May;10(6):975-83.
<i>Buonerba 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu ok. 25% chorych stosowało uprzednio ABI oraz ok. 9% ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. Ponadto nie wyodrębniono wyników dla konkretnych sekwencji/ścieżki leczenia. W związku z powyższym zaprezentowane wyniki dotyczą zarówno ścieżki DOC → KAB jak i DOC → ENZ i/lub ABI --> KAB.	Buonerba C, Sonpavde G, Vitrone F i in., The Influence of Prednisone on the Efficacy of Cabazitaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>J Cancer.</i> 2017 Aug 22;8(14):2663-2668.
<i>Caffo 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych z mCRPC. Celem badania była ocena przeżycia u chorych, którzy stosowali w I linii leczenia docetaksel, a następnie 2 lub 3 terapie LAPs (ang. <i>life prolonging agents</i> ). Wyniki przedstawiono z podziałem na chorych leczonych sekwencyjnie LAPs, w tym radem oraz chorych leczonych sekwencyjnie LAPs, bez radu. W badaniu nie przedstawiono wyników dla kabazytakselu.	Caffo O, Frantellizzi V, Monari F i in., Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without 223Ra. <i>Cancer Biother Radiopharm.</i> 2021 Jun;36(5):391-396.
<i>Calcagno 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Calcagno F, Nguyen T, Dobi E, Villanueva C, Curtit E, Kim S, i in., Safety and efficacy of cabazitaxel in the docetaxel-treated patients with hormone-refractory prostate cancer. <i>Clin</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Med Insights Oncol. 2013;7:1-12.
Castellano 2014	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Castellano D, Antón Aparicio LM, Esteban E i in., Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. Expert Opin Drug Saf. 2014 Sep;13(9):1165-73.
Cereda 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cereda V, Formica V, Massimiani i in., Targeting metastatic castration-resistant prostate cancer: mechanisms of progression and novel early therapeutic approaches. Expert Opin Investig Drugs. 2014 Apr;23(4):469-87.
Cersosimo 2012	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cersosimo RJ. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. Ann Pharmacother. 2012 Nov;46(11):1518-28.
Chaya 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. Brak informacji o linii leczenia czy wcześniejszych terapiach.	Chaya R, Okamura T, Yanase T i in., Initial treatment outcome and feasibility of low-dose cabazitaxel against docetaxel- and castration-resistant prostate cancer in a Japanese hospital. J Rural Med. 2020 Jan;15(1):25-28.
Chazan 2022	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne na podstawie rejestru ePAD (ang. <i>electronic CRPC Australian Database</i> ) z udziałem chorych na mCRPC, u których zastosowano wymienione terapie łącznie w różnej kolejności - DOC, ART i KAB. W publikacji przedstawiono wyniki z podziałem na chorych leczonych oraz nieleczonych systemowo po niepowodzeniu DOC, ART i KAB. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Chazan G, Anton A, Wong S i in., Beyond cabazitaxel: Late line treatments in metastatic castration resistant prostate cancer: A retrospective multicentre analysis. Asia Pac J Clin Oncol. 2022 Jan 30
Cheetham 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cheetham P, Petrylak DP. Tubulin-targeted agents including docetaxel and cabazitaxel. Cancer J. 2013 Jan-Feb;19(1):59-65.
Chen 2020	Niewłaściwa populacja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla rozpatrywanych ścieżek leczenia.	Chen W, Li L, Ji S i in., Longitudinal model-based meta-analysis for survival probabilities in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Apr;76(4):589-601.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Chen 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W metaanalizie nie wyodrębniono wyników dla kabazytakselu. Populacja, dla której przedstawiono wyniki obejmowały zarówno chorych leczonych jak i nieleczonych wcześniej chemioterapią oraz chorych o nieznanym statusie wcześniejszego leczenia chemioterapią.	Chen WJ, Kong DM, Li L. Prognostic value of ECOG performance status and Gleason score in the survival of castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Asian J Androl. 2021 Mar-Apr;23(2):163-169.
<i>Clark 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd, w którym porównano i opisano instrumenty do oceny jakości życia przez chorych, które zostały zatwierdzone przez FDA i EMA dla 5 produktów leczniczych stosowanych w mCRPC. W przeglądzie nie przedstawiono wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa kabazytakselu we wnioskowanej populacji.	Clark MJ, Harris N, Griebisch I i in., Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. Health Qual Life Outcomes. 2014 Jul 4;12:104.
<i>Clément-Zhao 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie prospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB. Chorzy stosowali KAB w dawce 16 mg/m <sup>2</sup> 2QW. Schemat ten nie jest zgodny ze standardowym schematem przyjmowanie leku wg ChPL.	Clément-Zhao A, Auvray M, Aboudagga H i in., Safety and efficacy of 2-weekly cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2018 Feb;121(2):203-208
<i>Climent 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie otwarte, fazy II z udziałem chorych na mCRPC. Chorzy otrzymywali KAB w dawce 10 mg/m <sup>2</sup> w infuzjach co tygodniowych. Schemat ten nie jest zgodny ze standardowym schematem przyjmowanie leku wg ChPL.	Climent MÁ, Pérez-Valderrama B, Mellado B i in., Weekly cabazitaxel plus prednisone is effective and less toxic for 'unfit' metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase II Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) trial. Eur J Cancer. 2017 Dec;87:30-37.
<i>Crawford 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Crawford ED, Higano CS, Shore ND i in., Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. J Urol. 2015 Dec;194(6):1537-47.
<i>De Nunzio 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Autorzy przeglądu wskazują, że wykonano przegląd systematyczny, jednakże w publikacji nie określono kryteriów włączenia i wykluczenia badań oraz nie przeprowadzono oceny krytycznej wszystkich badań włączonych.	DE Nunzio C, Presicce F, Giacinti S i in., A. Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline? Minerva Urol Nefrol. 2018 Feb;70(1):22-41.
<i>de Wit 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa analiza do badania RCT CARD. W analizie przedstawiono wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stosunek neutrofilii do limfocytów (wysoki/niski).	de Wit R, Wülfing C, Castellano D, i in., Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic biomarker in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in the CARD



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			study. ESMO Open. 2021 Oct;6(5):100241.
<i>de Wit 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne (dane z bazy baza <i>Medimix Live Tracker</i> ) opisujące trendy w sekwencjonowaniu leczenia (ART, chemioterapia) u chorych z mCRPC. W publikacji nie przedstawiono wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla kabazytakselu.	de Wit R, Freedland SJ, Oudard S i in., Real-world evidence of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel: comparison with the randomized clinical study CARD. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2022 Jan 17.
<i>Delanoy 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne (CATS registry) z udziałem chorych na mCRPC. Wyniki przedstawiono w podziale na grupy wyodrębnione ze względu na rodzaj progresji po I. linii leczenia z zastosowaniem LET (ang. <i>life-extending therapy</i> ). W publikacji nie wyodrębniono wyników dla chorych leczonych kabazytakselem.	Delanoy N, Hardy-Bessard AC, Efsthathiou E i in., Clinical progression is associated with poor prognosis whatever the treatment line in metastatic castration resistant prostate cancer: The CATS international database. <i>Eur J Cancer.</i> 2020 Jan;125:153-163. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.030. Epub 2019 Nov 29. Erratum in: <i>Eur J Cancer.</i> 2020 Sep;137:288-289.
<i>Delanoy 2021</i>	Niewłaściwy komparator	Analiza post-hoc do badania <i>PROSELICA</i> . Wyniki zaprezentowano w podziale na podgrupy wyodrębnione ze względu na rodzaj progresji. Badania nie zostało włączone do analizy, ponieważ nie spełnia kryterium komparatora.	Delanoy N, Robbrecht D, Eisenberger M i in., Pain Progression at Initiation of Cabazitaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Post Hoc Analysis of the PROSELICA Study. <i>Cancers (Basel).</i> 2021 Mar 13;13(6):1284.
<i>Di Lorenzo 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R i in., Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. <i>Drugs.</i> 2010 May 28;70(8):983-1000.
<i>Di Lorenzo 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych leczonych KAB, u których stwierdzono progresję po leczeniu docetakselem. Na podstawie opublikowanych informacji nie można określić ścieżki leczenia chorych m.in. z powodu braku informacji w której linii leczenia stosowano KAB lub informacji czy chorzy mogli stosować ART.	Di Lorenzo G, D'Aniello C, Buonerba C i in., Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. <i>Anticancer Drugs.</i> 2013 Jan;24(1):84-9.
<i>Di Lorenzo 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie prospektywne z udziałem chorych na mCRPC, którzy stosowali KAB po wcześniejszej progresji podczas terapii DOC. W publikacji przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wyrażane jako wskaźnik występowaniu zdarzeń na cykl leczenia.	Di Lorenzo G, Bracarda S, Gasparro D i in., Lack of Cumulative Toxicity Associated With Cabazitaxel Use in Prostate Cancer. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2016 Jan;95(2):e2299.



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Drake 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Drake CG, Sharma P, Gerritsen W. Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy. <i>Oncogene</i> . 2014 Oct 23;33(43):5053-64.
<i>Dreicer 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dreicer R. How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. <i>Can J Urol</i> . 2014 Apr;21(2 Supp 1):93-7.
<i>Eisenberger 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Eisenberger MA, Antonarakis ES. The experience with cytotoxic chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Urol Clin North Am</i> . 2012 Nov;39(4):573-81.
<i>Eisenberger 2017</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, w którym porównywano względną skuteczność KAB w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> vs KAB w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> . Badanie nie spełnia kryterium komparatora.	Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS i in., Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m <sup>2</sup> ) and the Currently Approved Dose (25 mg/m <sup>2</sup> ) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Oct 1;35(28):3198-3206.
<i>El-Amm 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	El-Amm J, Aragon-Ching JB. The changing landscape in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2013 Jan;5(1):25-40.
<i>Ezzell 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ezzell EE, Chang KS, George BJ. New agents in the arsenal to fight castrate-resistant prostate cancer. <i>Curr Oncol Rep</i> . 2013 Jun;15(3):239-48.
<i>Felici 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Felici A, Pino MS, Carlini P. A changing landscape in castration-resistant prostate cancer treatment. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2012 Jul 18;3:85.
<i>Fernandes 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla kabazytakselu.	Fernandes R, Mazzarello S, Hutton i in., Systematic Review of the Incidence and Risk Factors for Taxane Acute Pain Syndrome in Patients Receiving Taxane-Based Chemotherapy for Prostate Cancer. <i>Clin</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):1-6.
<i>Fernández 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Fernández O, Afonso J, Vázquez S i in., Metastatic castration-resistant prostate cancer: changing landscape with cabazitaxel. Anticancer Drugs. 2014 Mar;25(3):237-43.
<i>Fong 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Fong MK, Hare R, Jarkowski A. A new era for castrate resistant prostate cancer: a treatment review and update. J Oncol Pharm Pract. 2012 Sep;18(3):343-54.
<i>Foroughi 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny wytycznych. Brak przeglądu systematycznego badań pierwotnych.	Foroughi Moghadam MJ, Taheri S, Peiravian F. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Castration-Resistant Prostate Cancer. Iran J Pharm Res. 2018 Winter;17(Suppl):17-37
<i>Francini 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Francini E, Fiaschi AI, Petrioli R i in., Tolerability of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and abiraterone acetate: a single-institution experience. Anticancer Drugs. 2015 Sep;26(8):884-7.
<i>Fujimoto 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Fujimoto N, Shiota M, Kubo T i in., Novel therapeutic strategies following docetaxel-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer, Expert Review of Clinical Pharmacology (2010) 3:6 (785-795).
<i>Fujimoto 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Fujimoto N. Novel agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond. Int J Urol. 2016 Feb;23(2):114-21.
<i>Fujiwara 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po poprzedniej terapii DOC. Część chorych była uprzednio leczona ENZ i/lub ABI, w tym 33,3% chorych stosowało zarówno ABI i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Fujiwara M, Yuasa T, Yasuoka S i in., Serum and hematologic responses after three cycles of cabazitaxel therapy as predictors of survival in castration-resistant prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep;88(3):525-531.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>George 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	George D, Moul JW. Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer. <i>Prostate</i> . 2012 Feb;72(3):338-49
<i>George 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC, którego celem był opis schematów leczenia, charakterystyki chorych oraz ocena efektów klinicznych. W publikacji przedstawiono jedynie wyniki OS dla wszystkich chorych zidentyfikowanych w bazie. Brak wyników dla kabazytakselu.	George DJ, Sartor O, Miller K i in., Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2020 Aug;18(4):284-294.
<i>González 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	González Del Alba A, Arranz JÁ, i in., Recent advances in genitourinary tumors: A review focused on biology and systemic treatment. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2017 May;113:171-190.
<i>Hammerer 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej chemioterapii docetakselem lub mitoksantronem. W części dotyczącej opisu metodyki badania referowano do wcześniej opublikowanego źródła <i>Hofheinz 2017</i> . Nie określono ilu chorych stosowało uprzednio DOC. Wśród ograniczeń autorzy wymieniają również, że nie zebrano informacji o wcześniejszym leczeniu ENZ i ABI, ponieważ leki te nie stanowiły praktyki klinicznej w tym czasie [Hofheinz 2017]. Należy jednak zauważyć, że dane chorych pochodzą z 2011-2014 roku, a ABI i ENZ zostały dopuszczone do obrotu kolejno w 2011 i 2013 roku.	Hammerer P, Al-Batran SE, Windemuth-Kieselbach C i in., PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer: the non-interventional QoLiTime study. <i>World J Urol</i> . 2018 Mar;36(3):375-381.
<i>Heidenreich 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Heidenreich A, Scholz HJ, Rogenhofer S i in., Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. <i>Eur Urol</i> . 2013 Jun;63(6):977-82.
<i>Heidenreich 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Heidenreich A, Bracarda S, Mason M i in., European investigators. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			programme. Eur J Cancer. 2014 Apr;50(6):1090-9.
<i>Higano 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Aug;38(5):340-5.
<i>Hoffman-Censits 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hoffman-Censits J, Fu M. Chemotherapy and targeted therapies: are we making progress in castrate-resistant prostate cancer? Semin Oncol. 2013 Jun;40(3):361-74.
<i>Hofheinz 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej chemioterapii docetakselem lub mitoksantronem. Nie określono ilu chorych stosowało uprzednio DOC. Wśród ograniczeń autorzy wymieniają również, że nie zebrano informacji o wcześniejszym leczeniu ENZ i ABI, ponieważ leki te nie stanowiły praktyki klinicznej w tym czasie. Należy jednak zauważyć, że dane chorych pochodzą z 2011-2014 roku, a ABI i ENZ zostały dopuszczone do obrotu kolejno w 2011 i 2013 roku.	Hofheinz RD, Lange C, Ecke T i in., Quality of life and pain relief in men with metastatic castration-resistant prostate cancer on cabazitaxel: the non-interventional 'QoLiTime' study. BJU Int. 2017 May;119(5):731-740.
<i>Horiguchi 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja.	Horiguchi M, Uno H, Wei LJ. Evaluating Noninferiority With Clinically Interpretable Statistics for the PROSELICA Study to Assess Treatment Efficacy of a Reduced Dose of Cabazitaxel for Treating Metastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):825-826.
<i>Huebner 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Huebner NA, Shariat SF, Resch I i in., The role of taxane-based chemotherapy in the treatment of prostate cancer. Curr Opin Urol. 2020 Jul;30(4):527-533.
<i>Hurwitz 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hurwitz M, Petrylak DP. Sequencing of agents for castration-resistant prostate cancer. Oncology (Williston Park). 2013 Nov;27(11):1144-9, 1154-8.
<i>Hurwitz 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hurwitz M. Chemotherapy in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2015 Oct;17(10):44
<i>Hwang 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hwang C. Overcoming docetaxel resistance in prostate cancer: a perspective review.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Ther Adv Med Oncol. 2012 Nov;4(6):329-40.
<i>Ingrosso 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ingrosso G, Detti B, Scartoni D i in., Current therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer. Semin Oncol. 2018 Oct;45(5-6):303-315.
<i>Irelli 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Irelli A, Bruera G, Cannita K i in., Bioclinical parameters driving decision-making of subsequent lines of treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. Biomed Res Int. 2014;2014:909623.
<i>Ito 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu oceniano korelację między wzrostem wartości PSA od rozpoznania CRPC i wyjściową wartością PSA w momencie rozpoczęcia leczenia kabazytaksem oraz związek między OS a czynnikami predykcyjnymi.	Ito T, Kanao K, Takahara K i in., Optimal Timing of Cabazitaxel Introduction for Japanese Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Anticancer Res. 2019 Jun;39(6):3089-3094.
<i>Iwamoto 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po poprzedniej terapii DOC. Zgodnie z danymi początkowymi do badania włączono populację, dla której mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 6 (zakres: 3; 8). Nie określono jakie terapie były u chorych wcześniej stosowane oraz w jakim stadium choroby. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Iwamoto H, Kano H, Shimada T i in., Sarcopenia and Visceral Metastasis at Cabazitaxel Initiation Predict Prognosis in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Cabazitaxel Chemotherapy. In Vivo. 2021 May-Jun;35(3):1703-1709.
<i>Joly 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. Na podstawie danych demograficznych stwierdzono, że ponad 40% chorych stosowało uprzednio zarówno ABI i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Joly F, Oudard S, Fizazi K i in., Quality of Life and Pain During Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Cabazitaxel In Routine Clinical Practice. Clin Genitourin Cancer. 2020 Oct;18(5):e510-e516.
<i>Kanao 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 54% chorych stosowało uprzednio ABI oraz 66% ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić	Kanao K, Ito T, Takahara K, Ando R i in., Prostate-specific antigen response patterns during cabazitaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2019 Dec 18;49(11):1043-1048.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	
<i>Kao 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kao SC, Hovey E, Marx G. Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: a literature review. Asia Pac J Clin Oncol. 2011 Sep;7(3):212-23.
<i>Kapoor 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kapoor A, Wu C, Shayegan B, Rybak AP. Contemporary agents in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2016 Nov-Dec;10(11-12):E414-E423.
<i>Kellokumpu-Lehtinen 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie eksperymentalne, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa KAB w dawce 16 mg podawanym co 2 tygodnie. Schemat dawkowanie nie jest zgodny z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> .	Kellokumpu-Lehtinen PL, Marttila T, Jekunen A i in., Cabazitaxel Is a Safe Treatment Option for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients After Docetaxel - A Final Analysis of the Prosty II Trial. Anticancer Res. 2020 Dec;40(12):6915-6921
<i>Khanna 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Khanna A, O'Connor LP, Murthy PBI in., Contemporary management of advanced prostate cancer: an evolving landscape. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Feb;19(2):108-118.
<i>Kim 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kim SJ, Kim SI. Current treatment strategies for castration-resistant prostate cancer. Korean J Urol. 2011 Mar;52(3):157-65.
<i>Kim 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kim JJ, Keizman D, Denmeade SR i in., The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer, Clinical Investigation (2011) 1:11 (1533-1544)
<i>Koletsy 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Koletsy AJ, The changing therapeutic landscape in metastatic prostate cancer, European Oncology and Haematology (2017) 13:2 (112-116)
<i>Kosaka 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 60,9% chorych stosowało uprzednio ENZ oraz 46,3% ABI. Nie określono ilu chorych	Kosaka T, Shinjima T, Morita S i in., Prognostic significance of grade 3/4 neutropenia in Japanese prostate cancer patients treated with



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	cabazitaxel. Cancer Sci. 2018 May;109(5):1570-1575.
<i>Kosaka 2018a</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 60,9% chorych stosowało uprzednio ENZ oraz 48,9% ABI. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Kosaka T, Hongo H, Mizuno R i in., Risk stratification of castration-resistant prostate cancer patients treated with cabazitaxel. Mol Clin Oncol. 2018 Dec;9(6):683-688.
<i>Kosaka 2018b</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 61,7% chorych stosowało uprzednio ENZ oraz 46,8% ABI. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Kosaka T, Hongo H, Watanabe K i in., No significant impact of patient age and prior treatment profile with docetaxel on the efficacy of cabazitaxel in patient with castration-resistant prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Dec;82(6):1061-1066.
<i>Kosaka 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. Zgodnie z danymi początkowymi do badania włączono populację, dla której mediana liczby wcześniejszych terapii hormonalnych wynosiła 4 (zakres: 2; 7). W badaniu 61,9% chorych stosowało uprzednio ABI, a 47,6% ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Kosaka T, Uemura H, Sumitomo M i in., Impact of pegfilgrastim as primary prophylaxis for metastatic castration-resistant prostate cancer patients undergoing cabazitaxel treatment: an open-label study in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2019 Aug 1;49(8):766-771.
<i>Kwon 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych z mCRPC. W badaniu przedstawiono wyniki dla 8 chorych leczonych KAB w II linii leczenia w podziale na subpopulacje wyodrębnione ze względu na mutację DDR.	Kwon DH, Chou J, Yip SM i in., Differential treatment outcomes in BRCA1/2-, CDK12-, and ATM-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer. 2021 Jun 15;127(12):1965-1973.
<i>Leibowitz-Amit 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Leibowitz-Amit R, Joshua AM. The changing landscape in metastatic castration-resistant prostate cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2013 Sep;7(3):243-8
<i>Liu 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Liu JJ, Zhang J. Sequencing systemic therapies in metastatic castration-resistant prostate

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			cancer. Cancer Control. 2013 Jul;20(3):181-7.
<i>Lorente 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lorente D, De Bono JS. Molecular alterations and emerging targets in castration resistant prostate cancer. Eur J Cancer. 2014 Mar;50(4):753-64.
<i>Malik 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Malik Z, Heidenreich A, Bracarda S i in., Real-world experience with cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a final, pooled analysis of the compassionate use programme and early access programme. Oncotarget. 2019 Jun 25;10(41):4161-4168.
<i>Malik 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Zbiorcza analiza wyników chorych leczonych w ramach badań CUP, EAP and CAPRISTAN. W publikacji przedstawiono dane dot. ekspozycji na lek, charakterystykę chorych w zależności od liczby cykli leczenia KAB oraz powody przerwania leczenia KAB. W zakresie oceny skuteczności/bezpieczeństwa terapii przedstawiono jedynie wynik dla progresji w czasie 2 pierwszych cykli leczenia.	Malik Z, Di Lorenzo G, Pichler A i in., Effect of Baseline Characteristics on Cabazitaxel Treatment Duration in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of the Compassionate Use/Expanded Access Programs and CAPRISTANA Registry. Cancers (Basel). 2020 Apr 17;12(4):995.
<i>Malone 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Malone S, Shayegan B, Basappa NS i in., Management algorithms for metastatic prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2019 Apr 26;14(2):50-60.
<i>Maluf 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Maluf FC, de Oliveira FAM, Liedke PER i in., Neutropenia Prevention in the Treatment of Post-docetaxel Metastatic, Castration-resistant Prostate Cancer With Cabazitaxel and Prednisone: A Multicenter, Open-label, Single-arm Phase IV Study. Clin Genitourin Cancer. 2021 Jun;19(3):e171-e177.
<i>Marech 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Marech I, Vacca A, Ranieri G, Gnoni A, Dammacco F. Novel strategies in the treatment of castration-resistant prostate cancer (Review). Int J Oncol. 2012 May;40(5):1313-20.
<i>Masson 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Masson S, Bahl A. Metastatic castrate-resistant prostate cancer: dawn of a new age of



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			management. BJU Int. 2012 Oct;110(8):1110-4.
<i>Matsubara 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po uprzedniej terapii DOC. Ponadto ok. 48% chorych stosowało uprzednio zarówno ABI jak i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Matsubara N, Suzuki K, Kazama H i in., Cabazitaxel in patients aged ≥80 years with castration-resistant prostate cancer: Results of a post-marketing surveillance study in Japan. J Geriatr Oncol. 2020 Sep;11(7):1067-1073.
<i>Matsumoto 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych kabazytakselem. Wyniki przedstawiono w podgrupie chorych <75 r.ż. oraz ≥ 75 r.ż. W obydwu podgrupach ponad 80% chorych stosowała uprzednio ART. Nie określono czy chorzy mogli stosować wcześniej co najmniej 2 terapie ART. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Matsumoto T, Shiota M, Nakamura M i in., Efficacy and safety of cabazitaxel therapy in elderly (≥75 years) patients with castration-resistant prostate cancer: A multiinstitutional study. Prostate Int. 2021 Jun;9(2):96-100.
<i>Matsuyama 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. Część chorych była uprzednio leczona ENZ i/lub ABI, w tym 48,6% chorych stosowało zarówno ABI i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Matsuyama H, Matsubara N, Kazama H i in., Real-world efficacy and safety of two doses of cabazitaxel (20 or 25 mg/m <sup>2</sup> ) in patients with castration-resistant prostate cancer: results of a Japanese post-marketing surveillance study. BMC Cancer. 2020 Jul 13;20(1):649.
<i>Michielsen 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Michielsen DP, Braeckman JG, Denis L. Cabazitaxel for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother. 2011 Apr;12(6):977-82.
<i>Miyake 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. Chorzy stosowali różną sekwencją leczenia tj. przed leczeniem KAB 82,5% chorych było leczonych ENZ i/lub ABI. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Miyake H, Sugiyama T, Aki R i in., No significant impact of prior treatment profile with docetaxel on the efficacy of cabazitaxel in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Med Oncol. 2017 Aug;34(8):141.
<i>Miyoshi 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 75% chorych stosowało uprzednio ENZ i/lub ABI. Nie określono ilu chorych stosowało	Miyoshi Y, Sakamoto S, Kawahara T i in., Correlation between Automated Bone Scan Index Change after Cabazitaxel and Survival among Men with Castration-Resistant Prostate

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Cancer. Urol Int. 2019;103(3):279-284.
<i>Mizokami 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mizokami A, Kadono Y, Kitagawa Y i in., Therapies for castration-resistant prostate cancer in a new era: The indication of vintage hormonal therapy, chemotherapy and the new medicines. Int J Urol. 2017 Aug;24(8):566-572.
<i>Mizokami 2017b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mizokami A, Izumi K, Konaka H i in., Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. Asian J Androl. 2017 Mar-Apr;19(2):143-148.
<i>Mukai 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie I fazy dotyczące farmakokinetyki KAB.	Mukai H, Takahashi S, Nozawa M i in., Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study (TED 11576) of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Apr;73(4):703-10.
<i>Mukherji 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mukherji D, Pezaro CJ, Shamseddine A, De Bono JS. New treatment developments applied to elderly patients with advanced prostate cancer. Cancer Treat Rev. 2013 Oct;39(6):578-83.
<i>Nader 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. Asian J Androl. 2018 May-Jun;20(3):221-229.
<i>Nieder 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC, którzy otrzymali $\geq 2$ linie leczenia. Wyniki dla kabazytakselu po terapii docetakselem przedstawiono jedynie dla 5 chorych (opublikowano jedynie wartość mediany OS=14,2 mies.).	Nieder C, Dalhaug A, Haukland E. Feasibility and efficacy of sequential systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer in a rural health care setting. Scand J Urol. 2020 Apr;54(2):110-114.
<i>Noronha 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis 4 przypadków chorych.	Noronha V, Joshi A, Prabhash K. Beyond ten cycles of cabazitaxel for castrate-resistant prostate cancer. Indian J Cancer. 2014 July-September;51(3):363-365.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Noronha 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu uczestniczyło jedynie 9 chorych.	Noronha V, Joshi A, Muddu VK i in., Cabazitaxel for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Retrospective Data Analysis from an Indian Centre. Case Rep Oncol. 2016 Aug 30;9(2):506-515.
<i>Nozawa 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie faz I z udziałem chorych leczonych KAB, u których stwierdzono progresję po leczeniu docetakselem. Na podstawie opublikowanych informacji nie można określić ścieżki leczenia chorych m.in. z powodu braku informacji w której linii leczenia stosowano KAB lub informacji czy chorzy mogli stosować ART.	Nozawa M, Mukai H, Takahashi S i in., Japanese phase I study of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. Int J Clin Oncol. 2015 Oct;20(5):1026-34.
<i>Nuhn 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K i in., Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):88-99
<i>Oh 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. Przydział do grup odbywał się ze względu na rodzaj stosowanej terapii i sekwencji leczenia: chorzy otrzymujący DOC → KAB i dowolne dalsze leczenie lub jego brak oraz chorzy otrzymujący DOC → ART (ABI/ENZ) i dowolne kolejne leczenie lub jego brak. Wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych leczonych zarówno w II jak i III linii leczenia. Brak wyników dla rozpatrywanych ścieżek leczenia.	Oh WK, Miao R, Vekeman F i in., Patient characteristics and overall survival in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer in the community setting. Med Oncol. 2017 Aug 10;34(9):160.
<i>Oh 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych w I linii ART, a następnie w II linii ChT (KAB lub DOC). Brak wyników dla kabazytakselu po wcześniejszej terapii DOC.	Oh WK, Cheng WY, Miao R i in., Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting. Urol Oncol. 2018 Nov;36(11):500.e1-500.e9.
<i>Ohlmann 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ohlmann CH, Merseburger AS, Suttman H i in., Novel options for the treatment of castration-resistant prostate cancer. World J Urol. 2012 Aug;30(4):495-503

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Omlin 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Omlin A, de Bono JS. Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update. <i>Curr Urol Rep.</i> 2012 Apr;13(2):170-8.
<i>Omlin 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Omlin A, Pezaro C, Gillesen Sommer S. Sequential use of novel therapeutics in advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy. <i>Ther Adv Urol.</i> 2014 Feb;6(1):3-14.
<i>Omlin 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne do badań TROPIC, TAX327 oraz VENICE, w którym skumulowano wybrane wyniki dot. bezpieczeństwa terapii. W raporcie ekstrakcję wyników z badania TROPIC przeprowadzono w oparciu o inne źródła danych, które opisano w zasadach ekstrakcji.	Omlin A, Sartor O, Rothermundt C i in., Analysis of Side Effect Profile of Alopecia, Nail Changes, Peripheral Neuropathy, and Dysgeusia in Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel and Cabazitaxel. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2015 Aug;13(4):e205-e208.
<i>Ong 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ong M, Winquist E. Recent advances in second-line treatment of castration-resistant prostate cancer. <i>Curr Opin Support Palliat Care.</i> 2011 Sep;5(3):199-205.
<i>Onstenk 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Nie wszyscy chorzy w badaniu stosowali uprzednio DOC (93% chorych). Ponadto 17% chorych stosowało uprzednio ABI. Nie wyodrębniono wyników dla konkretnych sekwencji/ścieżki leczenia. W związku z powyższym zaprezentowane wyniki dla populacji ogólnej dotyczą zarówno ścieżki DOC → KAB jak i DOC, ABI → KAB.	Onstenk W, Sieuwerts AM, Kraan J i in., Efficacy of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Is Independent of the Presence of AR-V7 in Circulating Tumor Cells. <i>Eur Urol.</i> 2015 Dec;68(6):939-45.
<i>Oudard 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Oudard S. Progress in emerging therapies for advanced prostate cancer. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013 May;39(3):275-89.
<i>Pagliuca 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pagliuca M, Buonerba C, Fizazi K i in., The Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients with Advanced Prostate Cancer. <i>Drugs.</i> 2019 Mar;79(4):381-400.
<i>Pal 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pal SK, Twardowski P, Sartor O. Critical appraisal of cabazitaxel in the management of advanced prostate cancer. <i>Clin Interv Aging.</i> 2010 Dec 3;5:395-402.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Parente 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Parente P, Ng S, Parnis F, Guminski A, Gurney H. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and quality of life data from the Australian early access program. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2017 Dec;13(6):391-399
<i>Patel 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Patel NK, Finianos A, Whitaker KD i in., Advanced prostate cancer - patient survival and potential impact of enzalutamide and other emerging therapies. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2014 Aug 16;10:651-64.
<i>Patel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Patel SA, Hoffman-Censits J. Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: patient selection and special considerations. <i>Onco Targets Ther.</i> 2017 Aug 17;10:4089-4098
<i>Petrylak 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Petrylak DP. Practical guide to the use of chemotherapy in castration resistant prostate cancer. <i>Can J Urol.</i> 2014 Apr;21(2 Supp 1):77-83.
<i>Pichler 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Pichler R, Tulchiner G, Bektic J, Genitourinary cancersnullbest of ASCO 2020, Memo - Magazine of European Medical Oncology (2021) 14:1 (70-75)
<i>Pobel 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych kabazytakselem. Chorzy włączeni do badania byli uprzednio leczeni DOC i/lub ART. Zgodnie z wykresem <i>Figure 1</i> większość chorych stosowała wcześniej ENZ i ABI. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Pobel C, Auclin E, Teyssonneau D i in., Cabazitaxel multiple rechallenges in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Cancer Med.</i> 2021 Sep;10(18):6304-6309
<i>Quinn 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Quinn DI, Sandler HM, Horvath LG i in., The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Nov 1;28(11):2658-2669
<i>Rescigno 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rescigno P, Buonerba C, Bellmunt J i in., New perspectives in the therapy of castration resistant prostate

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			cancer. Curr Drug Targets. 2012 Dec;13(13):1676-86.
<i>Ritch 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. BMJ. 2016 Oct 17;355:i4405
<i>Rouyer 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na mCRPC. W badaniu ponad 20% chorych stosowało uprzednio ABI i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Rouyer M, Oudard S, Joly F i in.; FUJI Investigators. Overall and progression-free survival with cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer in routine clinical practice: the FUJI cohort. Br J Cancer. 2019 Dec;121(12):1001-1008.
<i>Ruiz de Porras 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ruiz de Porras V, Font A, Aytes A. Chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Current scenario and future perspectives. Cancer Lett. 2021 Dec 28;523:162-169.
<i>Saad 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Saad F, Heinrich D, New therapeutic options for castration-resistant prostate cancer, Journal of OncoPathology (2013) 1:4 (23-32)
<i>Saad 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Saad F, Miller K. Treatment options in castration-resistant prostate cancer: current therapies and emerging docetaxel-based regimens. Urol Oncol. 2014 Feb;32(2):70-9.
<i>Saad 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne, retrospektywne. W badaniu przedstawiono wyniki jedynie mediany OS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Saad F, Winquist E, Hubay S i in., Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone. Can Urol Assoc J. 2016 Mar-Apr;10(3-4):102-9.
<i>Sartor 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sartor O, Halstead M, Katz L. Improving outcomes with recent advances in chemotherapy for castrate-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2010 Dec 1;8(1):23-8.
<i>Sartor 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sartor O, Gillissen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. Asian J Androl. 2014 May-Jun;16(3):426-31.



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Schweizer 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Schweizer MT, Antonarakis ES. Chemotherapy and its evolving role in the management of advanced prostate cancer. Asian J Androl. 2014 May-Jun;16(3):334-40.
Seisen 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Seisen T, Rouprêt M, Gomez F, Malouf GG, Shariat SF, i in., A comprehensive review of genomic landscape, biomarkers and treatment sequencing in castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev. 2016 Jul;48:25-33.
Sella 2014	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Sella A, Sella T, Peer A i in., Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2014 Dec;12(6):428-32.
Shagera 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mHSCP lub mCRPC leczonych docetakselem lub kabazytakselem. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla chorych z mCRPC leczonych kabazytakselem.	Shagera QA, Artigas C, Karfis I i in., 68Ga-PSMA PET/CT for response assessment and outcome prediction in metastatic prostate cancer patients treated with taxane-based chemotherapy. J Nucl Med. 2021 Nov 12;ijnmed.121.263006.
Shapiro 2012	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shapiro D, Tareen B. Current and emerging treatments in the management of castration-resistant prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Jul;12(7):951-64.
Shiota 2019a	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 83,8% chorych stosowało uprzednio ENZ/ ABI. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A i in., Therapeutic Outcome of >10 Cycles of Cabazitaxel for Castration-resistant Prostate Cancer: A Multi-institutional Study. Anticancer Res. 2019 Aug;39(8):4411-4414.
Shiota 2019b	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu ok. 89% chorych stosowało uprzednio ABI/ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić	Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A i in., Efficacy and safety of 4-weekly cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional study. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 Sep;84(3):561-566.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	
<i>Shiota 2019c</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu ok. 84% chorych stosowało uprzednio ABI/ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A i in., Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with > 10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. <i>Med Oncol.</i> 2019 Feb 28;36(4):32.
<i>Shiota 2019d</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne w udziale chorych na CRPC leczonych ART, KAB lub DOC. Wyniki analizy przedstawiono w podziale na podgrupy chorych z wysokim i niskim poziomem testosteronu. Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych leczonych kabazytakselem.	Shiota M, Kashiwagi E, Murakami T i in., Serum testosterone level as possible predictive marker in androgen receptor axis-targeting agents and taxane chemotherapies for castration-resistant prostate cancer. <i>Urol Oncol.</i> 2019 Mar;37(3):180.e19-180.e24.
<i>Shiota 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC, leczonych kabazytakselem po niepowodzeniu terapii DOC. Wyniki zaprezentowano z podziałem na chorych, którzy stosowali oraz niestosowali uprzednio ART (w tym enzalutamid, apalutamid, octan abirateronu). W podgrupie chorych stosujących uprzednio ART nie określono czy chorzy mogli stosować kilka terapii, dlatego nie można określić czy populacja spełnia kryteria włączenia. Dla kluczowych punktów końcowych tj. PFS i OS nie przedstawiono wartości mediany oraz HR dla rozpatrywanych podgrup, jedynie wartość parametru p-value.	Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A i in., Prognostic Impact of Prior Androgen Receptor Axis-targeting Agents in Cabazitaxel Chemotherapy After Docetaxel. <i>Anticancer Res.</i> 2020 Jan;40(1):335-339.
<i>Shore 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shore ND, Cookson MS, Proper sequencing of treatment for castrate resistant prostate cancer, <i>Urology Practice</i> (2014) 1:1 (2-6)
<i>Simonsen 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Simonsen K, Kolesar J. New treatment options for castration-resistant prostate cancer. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2013 May 15;70(10):856-65.
<i>Song 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W metaanalizie zestawiono ze sobą wyniki dla różnych ścieżek leczenia. Do metaanalizy włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych DOC (badanie <i>FRISTANA</i> ) jak i chorych wcześniej leczonych DOC (badanie <i>TROPIC</i> ).	Song P, Huang C, Wang Y. The efficacy and safety comparison of docetaxel, cabazitaxel, estramustine, and mitoxantrone for castration-resistant prostate cancer: A network meta-analysis. <i>Int J Surg.</i> 2018 Aug;56:133-140.



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Sonpavde 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sonpavde G, Sternberg CN. Contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Curr Opin Urol.</i> 2011 May;21(3):241-7.
<i>Sonpavde 2015b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sonpavde G, Wang CG, Galsky MD i in., Cytotoxic chemotherapy in the contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>BJU Int.</i> 2015 Jul;116(1):17-29.
<i>Stenner 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany OS i PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Stenner F, Rothschild SI, Betticher D i in., Quality of Life in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using Cabazitaxel or Other Therapies After Previous Docetaxel Chemotherapy: Swiss Observational Treatment Registry. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2017 Aug 24:S1558-7673(17)30244-6.
<i>Sternberg 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa analiza do badania RCT CARD. W analizie przedstawiono wyniki w podgrupach chorych <70 r.ż. oraz ≥ 70 r.ż.	Sternberg CN, Castellano D, de Bono J i in., Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Older Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the CARD Study. <i>Eur Urol.</i> 2021 Oct;80(4):497-506.
<i>Stormoen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na mCRPC. W ramach badania u chorych przeprowadzone badanie kwestionariuszowe dot. zdarzeń niepożądanych powszechnie związanych z leczeniem przeciwnowotworowym. W publikacji przedstawiono wyniki raportowane przez chorych leczonych kabazytakselem, przy czym nie przedstawiono ich charakterystyki, w tym informacji o wcześniejszym leczeniu.	Stormoen DR, Baeksted C, Taarnhøj GA i in., Patient reported outcomes interfering with daily activities in prostate cancer patients receiving antineoplastic treatment. <i>Acta Oncol.</i> 2021 Apr;60(4):419-425
<i>Süner 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych leczonych KAB, u których stwierdzono progresję po leczeniu docetakselem. Na podstawie opublikowanych informacji nie można określić ścieżki leczenia chorych m.in. z powodu braku informacji w której linii leczenia stosowano KAB lub informacji czy chorzy mogli stosować ART.	Süner A, Aydın D, Hacıoğlu MB i in., Effectiveness and safety of cabazitaxel chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma on Turkish patients (The Anatolian Society of Medical Oncology). <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2016 Apr;20(7):1238-43.
<i>Suzman 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			therapeutic implications. Ther Adv Med Oncol. 2014 Jul;6(4):167-79.
Suzuki 2021	Niewłaściwy komparator	Analiza post-hoc do badania PROSELICA. Badania nie zostało włączone do analizy, ponieważ nie spełnia kryterium komparatora.	Suzuki H, Castellano D, de Bono J i in., Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of the CARD study excluding chemohormonal therapy for castrate-naive disease. Jpn J Clin Oncol. 2021 Aug 1;51(8):1287-1297
Suzuki 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. Ponadto ok. 48% chorych stosowało uprzednio zarówno ABI jak i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Suzuki K, Matsubara N, Kazama H i in., Safety and efficacy of cabazitaxel in 660 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in real-world settings: results of a Japanese post-marketing surveillance study. Jpn J Clin Oncol. 2019 Dec 27;49(12):1157-1163.
Takai 2021	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. Część chorych była uprzednio leczona ENZ i/lub ABI, w tym 38,6% chorych stosowało zarówno ABI i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Takai M, Kato S, Nakano M i in., Efficacy of cabazitaxel and the influence of clinical factors on the overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer: A local experience of a multicenter retrospective study. Asia Pac J Clin Oncol. 2021 Jun;17(3):238-244.
Tanaka 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tanaka T, Nakatani T. New therapeutic strategies for castration-resistant prostate cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2011 Sep;6(3):373-83.
Terada 2019	Niewłaściwa populacja	Nie można określić ścieżki leczenia. Badanie retrospektywne z udziałem chorych leczonych KAB, u których stwierdzono oporność na leczenie docetakselem. Na podstawie opublikowanych informacji nie można określić ścieżki leczenia chorych m.in. z powodu braku informacji w której linii leczenia stosowano KAB lub informacji czy chorzy mogli stosować ART. Co więcej w dyskusji autorzy publikacji wskazują na ograniczenie jakim jest brak uwzględniania czynnika prognostycznego jakim jest wcześniejsze leczenie ENZ i ABI.	Terada N, Kamoto T, Tsukino H i in., The efficacy and toxicity of cabazitaxel for treatment of docetaxel-resistant prostate cancer correlating with the initial doses in Japanese patients. BMC Cancer. 2019 Feb 15;19(1):156.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Thibault 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Do badania włączono chorych stosujących różne schematy leczenia tj. DOC → ART → KAB (73,9%), DOC → KAB → ART (21,7%) oraz ART → DOC → KAB. Wyniki zaprezentowane dla pierwszego zastosowania KAB oraz dla ponownego zastosowania KAB. Nie wyodrębniono wyników dla określonych ścieżek leczenia.	Thibault C, Eymard JC, Birtle A i in., Efficacy of cabazitaxel rechallenge in heavily treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2018 Jul;97:41-48.
<i>Thiery-Vuillemin 2021a</i>	Niewłaściwy komparator	Analiza post-hoc do badania <i>PROSELICA</i> i <i>FIRSTANA</i> . Badania te nie zostały włączone do analizy, ponieważ nie spełniają kryterium komparatora.	Thiery-Vuillemin A, Fizazi K, Sartor O i in., Post Hoc Health-Related Quality of Life Analysis According to Response Among Patients with Prostate Cancer in the <i>PROSELICA</i> and <i>FIRSTANA</i> Studies. <i>Oncologist</i> . 2021 Jul;26(7):e1179-e1188.
<i>Thiery-Vuillemin 2021b</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja do badania <i>PROSELICA</i> i <i>FIRSTANA</i> . Badania te nie zostały włączone do analizy, ponieważ nie spełniają kryterium komparatora	Thiery-Vuillemin A, Fizazi K, Sartor O i in., An analysis of health-related quality of life in the phase III <i>PROSELICA</i> and <i>FIRSTANA</i> studies assessing cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>ESMO Open</i> . 2021 Apr;6(2):100089. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100089.
<i>Tolmeijer 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji ogólnej. Wyniki zaprezentowane z podziałem na chorych z brakiem lub obecnością cfDNA.	Tolmeijer SH, Boerrigter E, Schalken JA i in., A Systematic Review and Meta-Analysis on the Predictive Value of Cell-Free DNA-Based Androgen Receptor Copy Number Gain in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>JCO Precis Oncol</i> . 2020 Nov;4:714-729.
<i>Tran 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dot. zastosowania sekwencji obejmującej ≥2 ART.	Tran K, McGill S. Treatment Sequences of Androgen Receptor-Targeted Agents for Prostate Cancer [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Mar.
<i>Tsao 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tsao CK, Cutting E, Martin J i in., The role of cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Ther Adv Urol</i> . 2014 Jun;6(3):97-104.
<i>Uemura 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. Wyniki zaprezentowano w podgrupach	Uemura K, Kawahara T, Yamashita D i in., Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognosis in Castration-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyodrębnionych ze względu na stosunek neutrofilii do limfocytów (NRL, ang. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i> ).	Resistant Prostate Cancer Patients Who Received Cabazitaxel Chemotherapy. Biomed Res Int. 2017;2017:7538647
<i>Uemura 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. Badanie obejmowało chorych leczonych KAB, wcześniej leczonych DOC. W publikacji przedstawiono informację, że 72,9% chorych stosowało uprzednio ENZ oraz 54,1% ABI. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Uemura K, Miyoshi Y, Kawahara T i in., Prognostic value of an automated bone scan index for men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. BMC Cancer. 2018 May 2;18(1):501.
<i>Vaishampayan 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Vaishampayan U. Therapeutic options and multifaceted treatment paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer. Curr Opin Oncol. 2014 May;26(3):265-73.
<i>Vallome 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB. W badaniu 23% chorych stosowało uprzednio zarówno ABI jak i ENZ. Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Vallome G, Cattrini C, Messina C i in., Reduced dose of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: from PROSELICA trial to the real life: A single institution experience. Anticancer Drugs. 2019 Sep;30(8):854-858.
<i>van Dodewaard-de Jong 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	van Dodewaard-de Jong JM, Verheul HMW i in., New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is The Optimal Sequence? Clin Genitourin Cancer. 2015 Aug;13(4):271-279.
<i>Vignani 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Vignani F, Bertaglia V, Buttigliero C i in., Skeletal metastases and impact of anticancer and bone-targeted agents in patients with castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev. 2016 Mar;44:61-73.
<i>von Eyben 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Metaanalizę sieciową przeprowadzono na podstawie wszystkich badań włączonych do opracowania, w tym niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wyniki metaanalizy nie dotyczą analizowanego problemu zdrowotnego.	von Eyben FE, Kairemo K, Paller i in., 177Lu-PSMA Radioligand Therapy Is Favorable as Third-Line Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Controlled Trials. Biomedicines. 2021 Aug 19;9(8):1042.
<i>von Hardenberg 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. Wszyscy chorzy włączeni do badania stosowali uprzednio ENZ i ABI. Zgodnie z praktyką kliniczną terapie hormonalne nowej generacji, do których należą ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	von Hardenberg J, Schwartz M, Werner T i in., Oncologic Response and Hospitalization Rate of Patients Receiving Cabazitaxel in the Fourth-Line and Beyond in Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis of a Retrospective Cohort and a Structured Literature Review. Urol Int. 2017;99(4):414-421.
<i>Wallis 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB, DOC, ENZ lub ABI. Zgodnie z informacją przedstawioną w suplemencie chorzy leczeni KAB stosowali różne schematy leczenia. W publikacji nie przedstawiono wyników dla kabazytakselu dla określonej ścieżki leczenia. W publikacji nie przedstawiono również szczegółowej charakterystyki chorych leczonych KAB.	Wallis CJD, Satkunasivam R, Saskin R i in., Population-based Analysis of Treatment Toxicity Among Men With Castration-resistant Prostate Cancer: A Phase IV Study. Urology. 2018 Mar;113:138-145.
<i>Wang 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W metaanalizie nie wyodrębniono wyników dla kabazytakselu.	Wang Z, Shen H, Ma N i in., The Prognostic Value of Androgen Receptor Splice Variant 7 in Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Novel Hormonal Therapy or Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Oncol. 2020 Nov 30;10:572590.
<i>Westgeest 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC. W badaniu wyodrębniono 2 kohorty: kohorta 1 - chorzy uprzednio nieleczeni oraz kohorta 2 - chorzy po niepowodzeniu leczenia docetaksem. W badaniu nie przedstawiono wyników dla kabazytakselu.	Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM i in., The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Sep;24(3):871-879.
<i>Westgeest 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników dla mediany PFS. Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej stanowiącej komparator w ramach niniejszej analizy włączano jeśli zawierały dane dla mediany OS oraz PFS.	Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM i in., Second-Line Cabazitaxel Treatment in Castration-Resistant Prostate Cancer Clinical Trials Compared to Standard of Care in CAPRI: Observational Study in the Netherlands. Clin Genitourin Cancer. 2019 Oct;17(5):e946-e956.
<i>Wirth 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Wirth M, Horninger W, How I treat metastatic prostate cancer,



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Journal of OncoPathology (2014) 2:4 (13-26)
<i>Wissing 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych kabazytakselem po wcześniejszej terapii DOC. Ok. 20% chorych była uprzednio leczona ENZ, ABI i/lub immunoterapią. W publikacji przedstawiono informację, że 8,2% chorych stosowało uprzednio ENZ oraz 10,2% ABI.  W związku z powyższym wyniki przedstawiono dla różnych linii leczenia tj. DOC → KAB i DOC → ART → KAB.	Wissing MD, van Oort IM, Gerritsen WR i in., Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. Clin Genitourin Cancer. 2013 Sep;11(3):238-250.e1.
<i>Wu 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Wu Y, Rosenberg JE, Taplin ME. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. Curr Opin Oncol. 2011 May;23(3):290-6.
<i>Yachnin 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT z udziałem chorych na mCRPC, w których chorych zrandomizowano do grupy KAB Q3W, 25 mg/m <sup>2</sup> lub KAB Q1W, 10 mg/m <sup>2</sup> . W grupie chorych stosujących KAB wg standardowego schematu leczenia, opisanego w ChPL, część chorych stosowała uprzednio ENZ i ABI (25%). Zgodnie z praktyką kliniczną ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Yachnin J, Gilje B, Thon K i in., Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: A randomised phase II trial (ConCab). Eur J Cancer. 2018 Jul;97:33-40.
<i>Yamamoto 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po uprzedniej terapii DOC. Ponadto 36,4% chorych stosowało uprzednio również 2 nowe terapie hormonalne. Zgodnie z praktyką kliniczną w terapii hormonalnej nowej generacji, do których należą ABI i ENZ nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie. W związku z powyższym część chorych nie spełnia kryterium populacji.	Yamamoto T, Ishizuka O, Oike H i in., Safety and efficacy of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. Prostate Int. 2020 Mar;8(1):27-33.
<i>Yasuoka 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB po wcześniejszej terapii DOC. W badaniu 73% chorych stosowało uprzednio ABI oraz 57% ENZ. Nie określono ilu chorych stosowało zarówno ENZ i ABI. W związku z powyższym nie można ocenić czy wszyscy chorzy spełniają kryterium włączenia.	Yasuoka S, Yuasa T, Ogawa M i in., Risk Factors for Poor Survival in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Cabazitaxel in Japan. Anticancer Res. 2019 Oct;39(10):5803-5809.
<i>Yokom 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych kabazytakselem po terapii DOC. W badaniu uczestniczyło ok. 33% chorych	Yokom DW, Stewart J, Alimohamed NS i in., Prognostic and predictive clinical factors in patients with metastatic

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		leczonych wcześniej ABI. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych ścieżek leczenia.	castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. Can Urol Assoc J. 2018 Aug;12(8):E365-E372.
<i>Zhao 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Zhao S, Yu EY. Castrate-resistant prostate cancer: postdocetaxel management. Curr Opin Urol. 2013 May;23(3):201-7.
<i>Zhao 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Do przeglądu włączono 17 badań RCT dla 14 różnych interwencji, w tym badanie TROPIC dla KAB. Metaanalizę sieciową przeprowadzono na podstawie wszystkich badań włączonych do opracowania, w tym niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wyniki metaanalizy nie dotyczą analizowanego problemu zdrowotnego.	Zhao Y, Huang H, Chen Ci in., Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. J Cancer. 2018 Jan 11;9(4):690-701.
<i>Zschäbitz 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne z udziałem chorych na mCRPC leczonych KAB w I, II i III i kolejnych linii leczenia. W publikacji nie przedstawiono wyników dla KAB dla określonej sekwencji/linii leczenia.	Zschäbitz S, Vallet S, Hadaschik B i in., Efficacy of Cabazitaxel Treatment in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer in Second and Later Lines. An Experience from Two German Centers. J Cancer. 2017 Feb 11;8(4):507-512.
<i>Zustovich 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Zustovich F, Fabiani F. Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Aug;91(2):197-209.

## 17.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 87.  
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 88.  
Skala AMSTAR 2

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



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

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

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

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

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

**Tabela 89.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 90.**  
**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)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 91.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
	a) tak, poprzez niezależną walidację	*

1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		..... (max. ****)
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
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		
<b>Porównywalność</b>			
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)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
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 92.

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

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
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)		

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
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.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	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		
<b>Porównywalność</b>			
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)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	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)	*	..... (max. ***)
	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 93.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakkolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakkolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 94.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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

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

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

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





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

**Tabela 97.**  
**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"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
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	
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	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	



<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
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	
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)	

## 18. Spis tabel

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	26
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy – metodyka badań część I.....	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy – metodyka badań część II.....	46
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część I.....	52
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część II....	55
Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy – dane demograficzne część III...	58
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy – ekspozycja na leczenie.....	61
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>TROPIC i CARD</i> wg zaleceń Cochrane.....	63
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>CABARESC</i> .....	65
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	68
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	86
Tabela 13. Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu.....	90
Tabela 14. Iloraz szans oszacowany na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla zdarzeń niepożądanych o $\geq 3$ stopniu nasilenia .....	91
Tabela 15. Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla OS.....	93

---

Tabela 16. Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla czasu do progresji PSA .....	94
Tabela 17. Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla OS i bPFS .....	95
Tabela 18. Współczynniki ryzyka oszacowane na podstawie porównania pośredniego kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu dla SAE .....	95
Tabela 19. Czas przeżycia całkowitego .....	102
Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego – analiza skorygowana o różnice w charakterystyce chorych .....	103
Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....	109
Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza skorygowana o różnice w charakterystyce chorych.....	110
Tabela 23. Odpowiedź PSA.....	115
Tabela 24. Ocena bólu na podstawie badania <i>Houts 2014</i> .....	117
Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	119
Tabela 26. Czas przeżycia całkowitego; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART .....	119
Tabela 27. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC → KAB vs DOC → MIT ...	124
Tabela 28. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART.....	124
Tabela 29. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ABI → ENZ.....	124
Tabela 30. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby; DOC, ART → KAB vs DOC, ENZ → ABI .....	125
Tabela 31. Czas do wystąpienia progresji nowotworu; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	127

---

---

Tabela 32. Czas do wystąpienia progresji PSA; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	127
Tabela 33. Obiektywna odpowiedź na leczenie; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	129
Tabela 34. Obiektywna odpowiedź na leczenie; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART	129
Tabela 35. Odpowiedź PSA; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	131
Tabela 36. Odpowiedź PSA; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART .....	131
Tabela 37. Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART .....	132
Tabela 33. Częstość występowania objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; DOC, ART → ART vs DOC, ART → ART .....	134
Tabela 38. Czas do progresji bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT .....	135
Tabela 39. Czas do progresji bólu; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART .....	135
Tabela 40. Odpowiedź w odniesieniu do bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT.....	137
Tabela 41. Odpowiedź w odniesieniu do bólu; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART...	137
Tabela 42. Natężenie bólu; DOC → KAB vs DOC → MIT.....	139
Tabela 43. Czas do pogorszenia się stanu sprawności wg ECOG; DOC → KAB vs DOC → MIT.....	142
<b>Tabela 44. Czas do pogorszenia wyniku wg FACT; DOC, ART → KAB vs DOC, ART → ART .....</b>	<b>143</b>
Tabela 45. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	146
Tabela 46. Ocena skuteczności sekwencji leczenia – zbiorcze podsumowanie wyników ...	150
Tabela 47. Ocena skuteczności sekwencji leczenia DOC → KAB – zestawienie wyników z badań pierwotnych.....	152

---

---

Tabela 48. Ocena skuteczności sekwencji leczenia ART → DOC → KAB oraz DOC → ART → KAB – zestawienie wyników z badań pierwotnych.....	153
Tabela 49. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych.....	155
Tabela 50. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg FACT-P względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych.....	157
Tabela 51. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych na podstawie badań obserwacyjnych.....	160
Tabela 52. Częstość występowania redukcji bólu względem wartości początkowych wg VAS na podstawie badań obserwacyjnych .....	161
Tabela 53. Czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Angelergues 2018</i> .....	164
Tabela 54. Odpowiedź PSA na podstawie badania <i>Angelergues 2018</i> .....	164
Tabela 55. Czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Delanoy 2018</i> .....	165
Tabela 56. Najlepsza korzyść kliniczna na podstawie badania <i>Delanoy 2018</i> .....	166
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	171
Tabela 58. Częstość występowania zgonów .....	174
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	176
Tabela 60. Liczba cykli leczenia w zależności od badania .....	180
Tabela 61. Częstość występowania zgonów na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	183

\*zgodnie z informacją wskazaną w treści publikacji w badaniu odnotowano łącznie 4 związane z KAB, wszystkie w III linii leczenia. \*\*liczba zgonów w czasie 30 dni od ostatniej dawki leku Tabela 62. Częstość występowania zgonów na

---

---

podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	183
Tabela 63. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB .....	184
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	185
Tabela 65. Częstość występowania TEAE prawdopodobnie związanych z leczeniem na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	186
Tabela 66. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB.....	187
Tabela 67. Częstość występowania TEAE na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	188
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia prowadzących do przerwania leczenia na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB .....	190
Tabela 69. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia prowadzących do przerwania leczenia na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB.....	191
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB .....	194

---

---

Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB .....	195
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB.....	197
Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB + DOC → KAB → ART .....	197
Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań eksperymentalnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB.....	198
Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → KAB.....	203
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji na podstawie badań obserwacyjnych podczas leczenia kabazytakselem w sekwencji DOC → ART → KAB .....	205
Tabela 77. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Cabazitaxel EVER Pharma® .....	215
Tabela 78. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych kabazytakselem.....	221
Tabela 79. Czas przeżycia całkowitego.....	239
Tabela 80. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....	240
Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	241

---

---

Tabela 82. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	242
Tabela 83. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	243
Tabela 84. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	252
Tabela 85. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	255
Tabela 86. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	259
Tabela 87. Kryteria Cook.....	288
Tabela 88. Skala AMSTAR 2.....	288
Tabela 89. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	290
Tabela 90. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	290
Tabela 91. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	290
Tabela 92. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	291
Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	293
Tabela 94. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	294
Tabela 95. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	295
Tabela 96. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	295
Tabela 97. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	296

---



## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
Rysunek 2. Analiza rankingowa SUCRA na podstawie przeglądu systematycznego <i>Chen 2022</i> ; OS, PFS, SAE .....	97
Rysunek 3. Analiza rankingowa SUCRA w podgrupach na podstawie przeglądu systematycznego <i>Chen 2022</i> ; OS.....	98
Rysunek 4. Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia w II linii na podstawie badania <i>Houts 2014</i> .....	105
Rysunek 5. Czas skumulowanego czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CAPRO</i> .....	106
Rysunek 6. PFS od rozpoczęcia II linii leczenia na podstawie badania <i>CASTOR</i> .....	112
Rysunek 7. PFS od rozpoczęcia II linii leczenia na podstawie badania <i>Gonduz 2015</i> .....	112
Rysunek 8. Skumulowany PFS (kliniczny lub radiologiczny) na podstawie badania <i>CAPRO</i> .....	113
Rysunek 9. Skumulowany PFS (biochemiczny) na podstawie badania <i>CAPRO</i> .....	113
Rysunek 10. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>TROPIC</i> (data odcięcia: 25.09.2009 r.) .....	121
Rysunek 11. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>TROPIC</i> (data odcięcia: 10.03.2010 r.) .....	121
Rysunek 12. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CARD</i> .....	122
Rysunek 13. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>TROPIC</i> (data odcięcia: 25.09.2009 r.) .....	126
Rysunek 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określonej na podstawie metody obrazowania na podstawie badania <i>CARD</i> .....	126

---

Rysunek 15. Stopień sprawności wg ECOG; DOC → KAB vs DOC → MIT.....	141
Rysunek 16. Czas przeżycia całkowitego od rozpoznania mCRPC na podstawie badania <i>Angelergues 2018</i> .....	167
Rysunek 17. Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia docetakselem na podstawie badania <i>Angelergues 2018</i> .....	167
Rysunek 18. Czas przeżycia całkowitego od rozpoczęcia leczenia I linii na podstawie badania <i>Delanoy 2018</i> .....	168

---

## 20. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. EAU 2011	<a href="https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/43505-eau-2011-clinical-benefit-of-cabazitaxel-plus-prednisone-in-the-tropic-trial-in-men-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc-who-progressed-after-docetaxel-based-treatment-session-highlights.html">https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/43505-eau-2011-clinical-benefit-of-cabazitaxel-plus-prednisone-in-the-tropic-trial-in-men-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc-who-progressed-after-docetaxel-based-treatment-session-highlights.html</a> (data dostępu: 10.06.2022 r.)
APD Cabazitaxel EVER Pharma®	Analiza Problemu Decyzyjnego Cabazitaxel EVER Pharma®
Armstrong 2007	Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC i in., A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. <i>Clin Cancer Res.</i> 2007 Nov 1;13(21):6396-403.
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, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043</a> (data dostępu 10.06.2022 r)
AWA Jevtana®	Analiza Weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/210/AWA/OT.4331.42.2018_Jevtana_17.01.2019_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/210/AWA/OT.4331.42.2018_Jevtana_17.01.2019_BIP.pdf</a> (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Brazauskas 2016	Brazauskas R, Logan BR. <i>Observational Studies: Matching or Regression?</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016 Mar;22(3):557-63
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
de Bono 2017	de Bono JS, Smith MR, Saad F i in., <i>Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302.</i> <i>Eur Urol.</i> 2017 Apr;71(4):656-664.
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
Garcia 2014	Garcia J.A., Dreicer R., <i>Defining Clinical Endpoints in Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , <i>Current Clinical Urology</i> 2014, 187–199
Green 2015	Green AK, Corty RW, Wood WA i in., <i>Comparative effectiveness of mitoxantrone plus prednisone versus prednisone alone in metastatic castrate-resistant prostate cancer after docetaxel failure.</i> <i>Oncologist.</i> 2015; 20(5):516±22.
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3.</i> 2022, <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 10.06.2022 r.)
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> , <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 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> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Linder 2019	Linder S, van der Poel HG, Bergman AM i in., Enzalutamide therapy for advanced prostate cancer: efficacy, resistance and beyond. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2018 Oct 31;26(1):R31-R52.
Lombard 2018	Lombard AP, Liu L, Cucchiara V i in., Intra versus Inter Cross-resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer. <i>Mol Cancer Ther</i> . 2018 Oct;17(10):2197-2205.
Mezynski 2012	Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D i in., Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? <i>Ann Oncol</i> . 2012 Nov;23(11):2943-2947.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 10.06.2022 r)
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, Prostate Cancer Version 3.2022, 1-193
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., <i>When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?</i> , <i>JNCI</i> 2011, 103(1): 16-20
Oh 2018	Oh WK et al. Real-world Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Chemotherapy Versus Androgen Receptor-targeted Therapy After Failure of First-line Androgen Receptor-targeted Therapy in the Community Setting. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2018; 16:50-57.
Opinia RDTL Zytiga®	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/251/REK/2020%2011%2006%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr_143_2020_Zytiga%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/251/REK/2020%2011%2006%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr_143_2020_Zytiga%20BIP.pdf</a> (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2014; 64, 4: 331–335
Pouessel 2012	Pouessel D, Oudard S, Gravis G i in., Cabazitaxel dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé pendant ou après traitement par docétaxel : l'expérience française de l'essai TROPIC [Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France]. <i>Bull Cancer</i> . 2012 Jul-Aug;99(7-8):731-41.
Pouessel 2012	Pouessel D, Oudard S, Gravis G i in., Cabazitaxel dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé pendant ou après traitement par docétaxel : l'expérience française de l'essai TROPIC [Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France].
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 10.06.2022 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
Rücker 2015	Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2015 Jul 31;15:58.
Schweizer 2014	Schweizer MT, Zhou XC, Wang H i in., The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur Urol.</i> 2014 Oct;66(4):646-52.
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
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: data)
Tomioka 2014	Tomioka A., Tanaka N. i Yoshikawa M. i in., Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. <i>BMC Urol.</i> 2014 Apr 29;14:33.
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
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: data)
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Przeglądy systematyczne włączone do analizy</b>	
<i>Al-Mansouri 2019</i>	Al-Mansouri L, Gurney H. Clinical concepts for cabazitaxel in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2019 Dec;15(6):288-295.
<i>Beltran 2011</i>	Beltran H, Beer TM, Carducci MA in., New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. <i>Eur Urol.</i> 2011 Aug;60(2):279-90.
<i>Chen 2022</i>	Chen J, Zhang Y, Zhang X i in., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Jan 18;12:789319
<i>Corfield 2016</i>	Corfield J, Crozier J, Joshua AM in., Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. <i>BJU Int.</i> 2016 Oct;118 Suppl 3:8-13
<i>Fryzek 2018</i>	Fryzek JP, Reichert H, Summers N in., Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen. <i>PLoS One.</i> 2018 Apr 11;13(4):e0195790.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Lebdai 2016</i>	Lebdai S, Basset V, Branchereau J in., What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? World J Urol. 2016 May;34(5):617-24.
<i>Loblaw 2013</i>	Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winkquist E in., Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013 Jul;25(7):406-30.
<i>Maines 2015</i>	Maines F, Caffo O, Veccia A in., Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Dec;96(3):498-506
<i>Mukherji 2014</i>	Mukherji D, Omlin A, Pezaro C in., Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics. Cancer Metastasis Rev. 2014 Sep;33(2-3):555-66.
<i>Nightingale 2012</i>	Nightingale G, Ryu J. Cabazitaxel (jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. P T. 2012 Aug;37(8):440-8.
<i>Nussbaum 2016</i>	Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP in., Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun;19(2):111-21.
<i>Oudard 2016</i>	Oudard S, Maroto P, Demonty G in., Charting Recent Progress and Challenges in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Is There an Optimal Treatment Sequence? Eur Urol Focus. 2016 Oct;2(4):426-440.
<i>Perletti 2015</i>	Perletti G, Monti E, Marras E in., Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. Arch Ital Urol Androl. 2015 Jul 7;87(2):121-9.
<i>Petrioli 2015</i>	Petrioli R, Francini E, Laera L in., Role of chemotherapy in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have progressed after abiraterone acetate. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Sep;76(3):439-45.
<i>Poorthuis 2017</i>	Poorthuis M.H.F., Vernooij R.W.M. i in., Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials, Seminars in Oncology, Volume 44, Issue 5, 2017, Pages 358-371
<i>Roviello 2015</i>	Roviello G, Petrioli R, Laera L in., The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: Option or strategy? Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Sep;95(3):265-71.
<i>Sæterdal 2016</i>	Sæterdal I, Desser A, Pike E in., Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-08.
<i>Seal 2013</i>	Seal BS, Asche CV, Puto K in., Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. Value Health. 2013 Jul-Aug;16(5):872-90.
<i>Shore 2017</i>	Shore N, Heidenreich A, Saad F. Predicting Response and Recognizing Resistance: Improving Outcomes in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. Urology. 2017 Nov;109:6-18.
<i>Sridhar 2014</i>	Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME in., Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. Eur Urol. 2014 Feb;65(2):289-99.



Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Summers 2017</i>	Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M in., Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017 Nov;33(11):1995-2008.
<i>Tassinari 2018</i>	Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B in., Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Rev Recent Clin Trials.</i> 2018;13(3):226-237.
<i>Tonyali 2017</i>	Tonyali S, Haberal HB, Sogutdelen E. Toxicity, Adverse Events, and Quality of Life Associated with the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Curr Urol.</i> 2017 Nov;10(4):169-173.
<i>Yanagisawa 2022</i>	Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P i in., Sequencing impact and prognostic factors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with cabazitaxel: A systematic review and meta-analysis. <i>Urol Oncol.</i> 2022 Aug 12:S1078-1439(22)00238-1.
<i>Yap 2011</i>	Yap TA, Zivi A, Omlin A in., The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2011 Aug 9;8(10):597-610.
<i>Zustovich 2016</i>	Zustovich F, Pastorelli D. Therapeutic management of bone metastasis in prostate cancer: an update. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2016 Nov;16(11):1199-1211.
<b>Badania pierwotne włączone do analizy</b>	
<i>Al Nakouzi 2015</i>	Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L i in., Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. <i>Eur Urol.</i> 2015 Aug;68(2):228-35.
<i>Angelergues 2014</i>	Angelergues A, Maillot D, Fléchon A i in., Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2014 Jun;50(9):1602-9.
<i>Angelergues 2018</i>	Angelergues A, Efstathiou E, Gyftaki R i in., Results of the FLAC European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2018 Aug;16(4):e777-e784.
<i>Bahl 2013a</i>	Bahl A, Oudard S, Tombal B i in., TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. <i>Ann Oncol.</i> 2013 Sep;24(9):2402-8.
<i>Buonerba 2013</i>	Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G i in., Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Future Oncol.</i> 2013 Jun;9(6):889-97.
<i>Caffo 2015</i>	Caffo O, De Giorgi U, Fratino L i in., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study. <i>Eur Urol.</i> 2015 Jul;68(1):147-53.
<i>Caffo 2020</i>	Caffo O, Wissing M, Bianchini D i in., CASTOR study investigators. Survival Outcomes From a Cumulative Analysis of Worldwide Observational Studies on Sequential Use of New Agents in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2020 Feb;18(1):69-76.e4.
<i>Carles 2019</i>	Carles J, Pichler A, Korunkova H i in., An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). <i>BJU Int.</i> 2019 Mar;123(3):456-464.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Cicero 2017</i>	Cicero G, De Luca R, Dorangricchia P i in., Cabazitaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Progressing after Docetaxel: A Prospective Single-Center Study. <i>Oncology</i> . 2017;92(2):94-100.
<i>Conteduca 2019</i>	Conteduca V, Castro E, Wetterskog D i in., Plasma AR status and cabazitaxel in heavily treated metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2019 Jul;116:158-168.
<i>de Bono 2010</i>	de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i in., TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. <i>Lancet</i> . 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
<i>de Wit 2019</i>	de Wit R, de Bono J, Sternberg CN i in., CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Dec 26;381(26):2506-2518.
<i>Delanoy 2018</i>	Delanoy N, Hardy-Bessard AC, Efstathiou E i in., Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2018 Dec;1(6):467-475.
<i>Fizazi 2020</i>	Fizazi K, Kramer G, Eymard JC i in., Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2020 Nov;21(11):1513-1525.
<i>Gunduz 2015</i>	Gunduz S, Bozcuk H, Yıldız M i in., Line of abiraterone acetate in castration-resistant metastatic prostate cancer--Does it matter? report of a multi-institutional experience. <i>Indian J Cancer</i> . 2015 Oct-Dec;52(4):658-60.
<i>Houts 2014</i>	Houts AC, Hennessy D, Walker MS i in., Treatment patterns and clinical effectiveness in metastatic castrate resistant prostate cancer after first-line docetaxel. <i>J Community Support Oncol</i> . 2014 Sep;12(9):321-8.
<i>Kongsted 2016</i>	Kongsted P, Svane IM, Lindberg H i in., Cabazitaxel as second-line or third-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Anticancer Drugs</i> . 2016 Aug;27(7):695-701.
<i>Lee 2014</i>	Lee JL, Park SH, Koh SJ i in., Effectiveness and safety of cabazitaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma: data on Korean patients obtained by the cabazitaxel compassionate-use program. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2014 Nov;74(5):1005-13.
<i>Miyake 2021</i>	Miyake H, Sato R, Watanabe K i in., Prognostic significance of third-line treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparative assessments between cabazitaxel and other agents. <i>Int J Clin Oncol</i> . 2021 Sep;26(9):1745-1751.
<i>Nieuweboer 2017</i>	Nieuweboer AJ, de Graan AM, Hamberg P, Bins S i in., Effects of Budesonide on Cabazitaxel Pharmacokinetics and Cabazitaxel-Induced Diarrhea: A Randomized, Open-Label Multicenter Phase II Study. <i>Clin Cancer Res</i> . 2017 Apr 1;23(7):1679-1683.
<i>Oudard 2011</i>	Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Future Oncol</i> . 2011 Apr;7(4):497-506
<i>Pezaro 2014</i>	Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A i in., Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. <i>Eur Urol</i> . 2014 Sep;66(3):459-65.
<i>Puente 2019</i>	Puente J, González-Del-Alba A, Sala-Gonzalez N i in., Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone vs. cabazitaxel as a subsequent treatment after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer:



Odwołanie	Opis bibliograficzny
	results from a prospective observational study (CAPRO). BMC Cancer. 2019 Aug 5;19(1):766.
<i>Sonpavde 2015a</i>	Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D i in., Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. Clin Genitourin Cancer. 2015 Aug;13(4):309-318.
<i>van Soest 2015</i>	van Soest RJ, Nieuweboer AJ, de Morrée ES i in., The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2562-9.
<i>Wissing 2015</i>	Wissing MD, Coenen JL, van den Berg P i in., CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Int J Cancer. 2015 Mar 15;136(6):E760-72.
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa/ocena stosunku korzyści do ryzyka</b>	
<b>ADRReports</b>	<a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshare%2FFPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+61767">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshare%2FFPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+61767</a> (data dostępu: 08.06.2022 r.)
<b>ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Cabazitaxel EVER Pharma®</i>
<b>EMA 2011</b>	Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel), Procedure No.: EMEA/H/C/002018
<b>WHO UMC</b>	<a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 08.06.2022 r.)