



IGNORANTIA NOCET

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

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:  
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 23.01.2024 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.iachimowicz@mahta.

**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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 23 stycznia 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 11 września 2023 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści




Indeks skrótów .....	9
Streszczenie .....	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka .....	21
3. Przegląd systematyczny .....	23
3.1. Źródła danych .....	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	23
3.3. Ocena jakości badań .....	24
3.4. Strategia wyszukiwania .....	24
3.4.1. Strategia wyszukiwania dla enzalutamidu .....	24
3.4.2. Strategia wyszukiwania dla komparatorów .....	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	26
3.5.1. Enzalutamid .....	26
3.5.2. Komparatory – NMA.....	29
3.6. Badania włączone .....	31
3.6.1. Opracowania wtórne .....	35
3.6.2. Badania pierwotne dla enzalutamidu .....	37
3.6.3. Badania pierwotne dla komparatorów – NMA.....	63
3.6.4. Zestawienie punktów końcowych – NMA.....	67
3.6.5. Ocena jakości informacji.....	69
3.7. Ocena homogeniczności .....	74
3.8. Ekstrakcja danych.....	78

---


---

3.8.1. Zasady ekstrakcji – porównanie bezpośrednio ENZ+ADT vs ADT .....	78
3.8.2. Zasady ekstrakcji NMA.....	79
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	82
3.9.1. Zasady ogólne .....	82
3.9.2. NMA.....	86
<b>4. Ocena skuteczności ENZ+ADT vs ADT – porównanie bezpośrednio .....</b>	<b>88</b>
4.1. Przeżycie całkowite .....	88
4.1.1. Czas przeżycia całkowitego .....	88
4.2. Radiologiczna progresja choroby lub zgon.....	93
4.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu .....	93
4.3. Kliniczna progresja choroby lub zgon.....	96
4.3.1. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu .....	96
4.4. Progresja PSA .....	97
4.4.1. Czas do progresji PSA.....	97
4.5. Odpowiedź PSA .....	99
4.5.1. Częstość występowania odpowiedzi PSA.....	99
4.6. Odpowiedź na leczenie wg RECIST .....	102
4.6.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	102
4.7. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego .....	106
4.7.1. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego .....	106
4.8. Zdarzenia związane z układem kostnym .....	108

---

4.8.1. Czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym .....	108
4.9. Oporność na kastrację .....	110
4.9.1. Czas do wystąpienia oporności na kastrację.....	110
4.10. Jakość życia związana ze zdrowiem .....	112
4.10.1. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P .....	112
4.10.2. Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 .....	114
4.10.3. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia .....	116
4.10.4. Zmiana wyniku względem wartości początkowych wg skali oceny jakości życia .....	125
4.10.5. Częstość zmiany wyniku wg skali oceny jakości życia .....	130
4.10.6. Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia .....	134
4.10.7. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie wg EORTC.....	136
4.11. Progresja bólu .....	140
4.11.1. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF.....	140
<b>5. Ocena skuteczności ENZ vs ABI, APA i RT – NMA .....</b>	<b>142</b>
5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej.....	143
5.1.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) .....	143
5.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS) .....	144
5.2.  .....	145
5.2.1.  .....	145
5.2.2.  .....	146
<b>6. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu.....</b>	<b>147</b>

---

6.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem .....	147
6.2.	Zdarzenia niepożądane .....	151
6.2.1.	Zdarzenia niepożądane .....	151
6.2.2.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania .....	155
6.2.3.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w czasie 6-miesiący .....	159
6.3.	Dane długookresowe .....	165
6.3.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem .....	166
6.3.2.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia .....	168
<b>7.</b>	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>178</b>
7.1.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	178
7.1.1.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	178
7.1.2.	Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych .....	180
7.1.3.	Opis wybranych działań niepożądanych .....	182
7.2.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2022</i> .....	182
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	184
7.4.	Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	185
<b>8.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>187</b>
<b>9.</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>188</b>
9.1.	Skuteczność ENZ vs ADT .....	188
9.2.	 .....	190
9.3.	Bezpieczeństwo enzalutamidu .....	192
9.4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	193

---

---

9.5. Wnioski .....	193
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>195</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>203</b>
11.1. ARCHES – analiza wrażliwości .....	203
11.2. ARCHES – wyniki w podgrupach.....	204
11.3. Wykresy forest-plot dla metaanaliz .....	206
11.3.1. Czas przeżycia całkowitego – wariant podstawowy .....	206
11.3.2. Czas przeżycia całkowitego – wariant dodatkowy .....	207
11.3.3. Czas do progresji PSA (TPSA) .....	208
11.4.  .....	209
 .....	209
11.4.2.  .....	209
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	210
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	211
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	213
11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	215
11.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	226
11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	233
11.6.1. ARCHES .....	233
11.6.2. ENZAMET .....	240
11.6.3. STAMPEDE-2 .....	245
11.6.4. LATITUDE .....	249
11.6.5. TITAN .....	253

---

---

11.6.6. <i>STAMPEDE-4</i> .....	258
11.6.7. <i>HORRAD</i> .....	263
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	266
11.7.1. Badania wykluczone dla enzalutamidu .....	266
11.7.2. Badania wykluczone dla komparatorów .....	275
11.8. Skale oceny jakości badań .....	281
11.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....	289
11.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	290
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>292</b>
<b>13. Spis rysunków .....</b>	<b>297</b>
<b>14. Bibliografia .....</b>	<b>299</b>
14.1. Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych dla enzalutamidu i komparatorów (wg PRISMA) .....	299
14.2. Pozostałe referencje bibliograficzne .....	303

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABI	octan abirateronu
ACE-27	ang. <i>Adult Comorbidity Evaluation 27</i> – Indeks chorób współistniejących
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	Apalutamid
ARAT	ang. <i>androgen receptor axis-targeted therapies</i> – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza alaninowa
b/d	brak danych
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DOC	Docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	Enzalutamid

Skrót	Rozwinięcie
EORTC QLQ-PR25	ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka
EQ-5D-5L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów oceniający ogólną jakość życia
FACT-P	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GnRH	ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> - hormon uwalniający gonadotropinę
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HSCP	ang. <i>hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego
HV	chorzy z dużą objętością choroby
ICD	ang. <i>independent central review</i> – niezależny komitet centralny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LV	chorzy z małą objętością choroby
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mCSPC	ang. <i>castration-sensitive prostate cancer</i> – rak prostaty wrażliwy na kastrację z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – ang różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mHNPC	ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i> – dotychczas nieleczony hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHSCP	ang. <i>metastatic hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NDRH	ang. <i>newly-diagnosed high-risk</i> – nowo zdiagnozowani wysokiego ryzyka
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAA	ang. <i>non-steroidal anti-androgen</i> – niesteroidowy antiandrogen
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	Placebo
PLT	ang. <i>previous local therapy</i> – wcześniejsze leczenie miejscowe
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego

Skrót	Rozwinięcie
PSUSA	ang. <i>Periodic Safety Update Report single assessment</i> – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie
RADAR	ang. <i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i> – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RT	Radioterapia
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMQ	ang. <i>standardized MedDRA query</i> – standardowe zapytanie MedDRA
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TINAT	ang. <i>time to initiation of new antineoplastic treatment</i> – czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPSA	ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA
TTCR	ang. <i>time to castration resistance</i> – czas do wystąpienia oporności na kastrację
TTSE	ang. <i>time to symptomatic skeletal event</i> - czas do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

## Streszczenie

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

### POPULACJA

Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:

- **dużą objętością choroby** (ang. *high-volume disease*, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- **małą objętością choroby** (ang. *low-volume disease*, LVD).

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym *Programie Lekowym*.

Przyjmuje się, że rak **hormonowrażliwy** stanowi nowotwór u chorych, u których nie stosowano wcześniejszej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie utrzymuje się (nie stwierdza się klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA względem nadir o  $\geq 2,0$  ng/ml) [AUA SUO 2023].

### INTERWENCJA

**Enzalutamid** stosowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™*: Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

### KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia mHSPC, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **populacja *high-volume* (HVD) z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu i octanu abirateronu:**
  - terapia deprivacją androgenów (ADT);
- **populacja *low-volume* (LVD):**
  - apalutamid (APA),
  - octan abirateronu (ABI),
  - radioterapia (RT).

### PUNKTY KOŃCOWE

Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla enzalutamidu:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;

- progresja choroby, odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.;
- zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym;
- oporność na kastrację;
- ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);
- profil bezpieczeństwa.

#### Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatorów w celu wykonania NMA:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby.

### METODYKA

#### Przegląd systematyczny dla enzalutamidu:

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne.
- Publikacje pełnotekstowe.
- Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.
- Analizy *post-hoc* jeśli będą zawierały wyniki dla chorych LVD lub HVD.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

#### Przegląd systematyczny dla komparatorów w celu wykonania NMA:

- Badania randomizowane.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

### WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla **enzalutamidu** zidentyfikowano łącznie 2 badania randomizowane (RCT) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu w populacji wnioskowanej:

- **ARCHES** – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III. Analizę wyników przeprowadzono na podstawie publikacji *Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019*;
- **ENZAMET** – badanie randomizowane, otwarte, fazy III. Analizę wykonano w oparciu o publikacje *Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022*.

Badania **ARCHES** i **ENZAMET** umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT **w populacji HVD**.

Dla pozostałych leków, tj. **ABI, APA** oraz **RT**, które stanowią komparator dla ENZ+ADT **w populacji LVD** nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator. W celu wykonania porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ względem pozostałych komparatorów w populacji LVD wykonano NMA.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla **komparatorów** odnaleziono łącznie 5 badań randomizowanych. Wspólną referencję w badaniach dla ENZ i komparatorów stanowi ADT. Poniżej wymieniono badania dla komparatorów spełniające kryteria włączenia do NMA:

- **ABI + ADT vs ADT:**
  - badanie *STAMPEDE-2* – publikacje *Attard 2023, Hoyle 2019*;
  - badanie *LATITUDE* – publikacje *Fizazi 2019, Fizazi 2017*;
- **APA + ADT vs ADT:**

- badanie *TITAN* – publikacje *Chi 2021, Chi 2019*;
- **RT + ADT vs ADT:**
  - badanie *STAMPEDE-4* – publikacje *Parker 2022, Parker 2018*;
  - Badanie *HORRAD* – publikacja *Boevé 2019*.

### OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji *Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Menges 2022, Mori 2022, Wenzel 2022, Chen 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020* spełniających kryterium populacji i interwencji.

Wyniki opublikowane w odnalezionych opracowaniach wtórnych mogą nie uwzględniać najnowszych danych z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. Najnowsze dane z tych badań zostały opublikowane w 2023 roku, dla znacznie dłuższych okresów obserwacji. W ramach NMA przygotowanej w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki końcowej analizy OS z badania *ARCHES* oraz najnowsze wyniki OS z badania *ENZAMET*. W dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z okresem krótszym raportowano wyższą korzyść ENZ+ADT vs ADT w zakresie przeżycia całkowitego, o czym świadczą wartości parametrów HR. Różnice między wynikami NMA innych autorów, a wynikami NMA wykonanej w ramach niniejszego raportu, mogą wynikać z aktualności wyników, budowy sieci oraz innych założeń metodologicznych. Większość wniosków autorów była zbieżna z wynikami zaprezentowanymi w raporcie.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne *Lee 2023* oraz *Zhou 2023*. W publikacji *Zhou 2023*. Na podstawie wyników NMA stwierdzono, że w populacji mHSPC HVD terapia ENZ+ADT wykazuje istotną statystycznie, wyższą korzyść od ADT pod względem OS i PFS. Z kolei w opracowaniu *Lee 2023* wskazano, że u chorych na mHSPC terapie podawane doustnie stosowane w skojarzeniu z ADT są skutecznymi opcjami leczenia i powinny zostać wdrożone jako standardowe leczenie.

### OCENA SKUTECZNOŚCI

#### Porównanie bezpośrednie ENZ +ADT vs ADT

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *ENZAMET* wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W grupie ENZ+ADT vs ADT w populacji HVD obserwowano redukcję ryzyka zgonu o **33%** (HR=0,67; 95% CI: 0,55; 0,81).

W wariancie dodatkowym metaanalizy OS z badań *ARCHES* i *ENZAMET* uwzględniono OS z badania *ARCHES*, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora. W badaniu *ARCHES* po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie PLC + ADT rozpoczęło leczenie ENZ. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach LVD i HVD.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano poniżej.

Populacja	DCO	Metaanaliza wyników, HR (95% CI)		
		OS skorygowany o efekt cross-over z badania <i>ARCHES</i> – wariant podstawowy	OS nieskorygowany o efekt cross-over z badania <i>ARCHES</i> – wariant dodatkowy	TPSA
TP	28.05.2021 – <i>ARCHES</i> 19.01.2022 – <i>ENZAMET</i>	0,63 (0,54; 0,75)	0,58 (0,49; 0,69)	0,34 (0,24; 0,47)
LVD		0,57 (0,42; 0,77)	0,56 (0,46; 0,67)	-
HVD		0,67 (0,55; 0,81)	0,60 (0,50; 0,72)	-

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

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu (**rPFS**): HR=0,43 (95% CI: 0,33; 0,57).
- czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (**TINAT**): HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40).
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (**TSSE**): HR=0,59 (95%CI: 0,37; 0,95)
- czas do wystąpienia oporności na kastrację (**TCR**): HR=0,32 (95%CI: 0,24; 0,41).

Średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania w populacji całkowitej. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT. W czasie badania obserwowano również brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla czasu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 oraz czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF w populacji całkowitej.

Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych podsumowano poniżej.

		Badanie ARCHES; HR (95% CI)						
Populacja	DCO	rPFS wg BICR	TINAT	TSSE	TCR	Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P	Czas do pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg QLQ-PR25	Czas do progresji bólu wg BPI-SF
TP	28.05.2021	-	0,38 (0,31; 0,48)	0,49 (0,37; 0,65)	0,39 (0,33; 0,47)	0,92 (0,80; 1,07)	0,88 (0,73; 1,05)	0,96 (0,83; 1,10)
TP	14.10.2018	0,39 (0,30; 0,50)	0,28 (0,20; 0,40)	0,52 (0,33; 0,80)	0,28 (0,22; 0,36)	0,96 (0,81; 1,14)	0,88 (0,72; 1,08)	0,92 (0,78; 1,07)
LVD		0,25 (0,14; 0,46)	0,39 (0,18; 0,82)	0,25 (0,07; 0,91)	0,18 (0,10; 0,32)	-	-	-
HVD		0,43 (0,33; 0,57)	0,27 (0,18; 0,40)	0,59 (0,37; 0,95)	0,32 (0,24; 0,41)	-	-	-



## WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań *ARCHES* (analiza pierwotna, DCO: 14.10.2018) wykazała następującą częstość występowania zdarzeń w grupie ENZ+ADT vs ADT:

- AE prowadzące do zgonu: 2,4% vs 1,7%. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem;
- SAE związane z badanym lekiem ogółem: 3,8% vs 2,8%
- SAE ogółem: 18,2% vs 19,5%;
- SAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 14,7% vs 15,7%;
- **AE związane z badanym lekiem ogółem: 53,0% vs 46,7%;**
- AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 2,8% vs 2,1%;
- AE ogółem: 85,1% vs 85,9%;
- AE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 24,3% vs 25,6%;
- AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 7,2% vs 5,2%;
- **AE prowadzące do redukcji dawki badanego leku: 4,4% vs 1,9%;**
- AE prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku: 7,3% vs 6,3%.

Dla wskazanych powyżej kategorii zdarzeń różnicę istotną statystycznie na niekorzyść ENZ między grupami zaobserwowano dla AE związane z badanym lekiem oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%).

Częstość występowania TEAE w dłuższym okresie obserwacji była spójna z wynikami analizy pierwotnej. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane wskazują, że długotrwałe stosowanie ENZ+ADT było dobrze tolerowane przez chorych i nie prowadziło do wystąpienia żadnych nowych zdarzeń

w związanych z toksycznością, co stanowi kluczową kwestię dla klinicystów przy wyborze leczenia systemowego chorych z zaawansowanym rakiem prostaty.

#### DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Xtandi™ i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami drgawek lub z ryzykiem ich wystąpienia czy możliwości wystąpienia PRES podczas terapii ENZ. Najczęściej występujące działania niepożądane (określone jako bardzo częste tj. występujące  $\geq 1/10$  chorych) obejmowały: uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenię, zmęczenie i upadek.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii ENZ najczęściej występują zaburzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

#### WNIOSKI

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi standardowe leczenie mHSPC opiera się na 5 lekach, które obejmują: enzalutamid, octan abirateronu, apalutamid, darolutamid i docetaksel. **Mimo, że ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to skuteczność leczenia chorych w Polsce wciąż można zwiększyć poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich skuteczność została poparta wysokiej jakości dowodami naukowymi.**

Populacja wnioskowana obejmuje chorych z mHSPC z **dużą objętością (HVD)** choroby z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz z **małą objętością choroby (LVD)**. Dla populacji HVD, u której nie można zastosować DOC i ABI, np. ze względu na stan zdrowia czy tolerancję leczenia, jedyną terapią finansowaną w warunkach polskich jest ADT w monoterapii. Jak wskazują aktualne wytyczne kliniczne nie jest to leczenie optymalne. Dopuszcza się zastosowanie ADT w monoterapii wyłącznie, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. Z kolei w populacji LVD możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmują apalutamid, octan abirateronu oraz radioterapię. W populacji LVD nie zaleca się stosowaniu docetakselu, jest to terapia rekomendowana w populacji z dużą objętością choroby.

Należy zauważyć, że octan abirateronu jest zarejestrowany u nowo zdiagnozowanych chorych z mHSPC z grupy wysokiego ryzyka i jest stosowany w skojarzeniu ze steroidami, które mogą być związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wykazano, że przy długotrwałym stosowaniu, GKS mogą powodować szereg zdarzeń niepożądanych, do których należą m.in. zmiany w metabolizmie tkanki kostnej, zaburzenia immunologiczne, zwiększenie ryzyka hiperglikemii i cukrzycy, niekorzystny wpływ na nastrój i funkcje poznawcze oraz osłabienie mięśni. Stosowanie GKS może również nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u chorych z cukrzycą. Podczas stosowania octanu abirateronu należy regularnie monitorować stan chorego. Octan abirateronu może bowiem powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów, co jest następstwem zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów wynikającego z hamowania CYP17. W związku z powyższym octan abirateronu może nie być odpowiedni dla wszystkich chorych, w tym dla chorych z cukrzycą, słabą kontrolą glikemii, niewydolnością serca lub z zastojem płynów w organizmie. Należy zauważyć, że leczenie enzalutamidem nie wymaga jednoczesnego stosowania GKS, co oznacza, że chorzy poddani tej terapii nie są narażeni na działania niepożądane związane z terapią GKS.

W przypadku radioterapii kluczowym wyzwaniem jest dobranie odpowiednich maksymalnych dawek promieniowania docierających do komórek nowotworowych przy jednoczesnej minimalizacji uszkodzeń zdrowej tkanki. Wraz ze wzrostem całkowitej dawki promieniowania wzrasta prawdopodobieństwo rozwoju toksyczności. Relacje dawka-odpowiedź promieniowania dla normalnych tkanek mają próg przy niskich dawkach - które nie wywołują reakcji - i nasycają się przy wysokich dawkach. Niewielkie zmiany w dawce powodują stosunkowo duże różnice w toksyczności. Późne powikłania mają charakter postępujący i zazwyczaj nieodwracalny.

Z kolei leczenie apalutamidem może być związane ze skórными zdarzeniami niepożądanymi. W badaniach klinicznych działania niepożądane w postaci wysypki skórnej zgłaszano u 26% chorych leczonych apalutamidem. Dodatkowo obserwowano także wystąpienie choroby niedokrwiennej serca i niedokrwienego zaburzenia naczyniowego mózgu, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu.

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

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

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

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

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

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

- 
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych 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 badań pierwotnych i wtórnych 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 enzalutamidu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</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.

#### 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] ).

<sup>1</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

na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

### 3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną będą oceniano w skali *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) [RoB\_2.0 Cochrane 2019].

W załączniku 11.7.2 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

#### 3.4.1. Strategia wyszukiwania dla enzalutamidu

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. 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 oraz nazwę handlową interwencji badanej.

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

### 3.4.2. Strategia wyszukiwania dla komparatorów

Zastosowano strategię wyszukiwania, która zawierała terminy odnoszące się do populacji docelowej, interwencji (komparatorów dla enzalutamidu) – octanu abirateronu, apalutamidu i radioterapii, a także metodyki badań. W ramach słów kluczowych dla metodyki badań zastosowano terminy odnoszące się do badań randomizowanych, ponieważ zakładanym celem przeglądu systematycznego dla komparatorów było zidentyfikowanie badań RCT do porównania pośredniego w ramach NMA.

Tak jak w przypadku przeglądu systematycznego dla enzalutamidu w bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki. Wykluczono również duplikaty dla baz Embase i Pubmed. 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, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych Medical Subject Headings (MeSH) i EmTree – Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.1.

## 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

### 3.5.1. Enzalutamid

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dużą objętością choroby</b> (ang. <i>high volume disease, HVD</i>) – z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu;</li> <li>• <b>małą objętością choroby</b> (ang. <i>low-volume disease, LVD</i>).</li> </ul>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
Interwencja	<p><b>Enzalutamid</b> stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> (ChPL) Xtandi™: Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg w jednorazowej dawce dobowej.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	
Komparatory	<p>Populacja <b>HVD</b> z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Populacja <b>LVD</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu (ABI)<sup>2</sup>,</li> <li>• apalutamid (APA)<sup>2</sup>,</li> <li>• radioterapia (RT)<sup>2</sup>.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.</p>	Niezgodne z założeniami.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• progresja, odpowiedź PSA;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.;</li> <li>• zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>• zdarzenia związane z układem kostnym;</li> <li>• oporność na kastrację;</li> <li>• ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założeniami
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). <sup>3</sup>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	

<sup>2</sup> Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.).

<sup>3</sup>Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe <b>Komentarz:</b> Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile będą zawierały <b>dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy</b> , opublikowanych w pełnym tekście.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Analizy <i>post-hoc</i> jeśli będą zawierały wyniki dla chorych z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dużą objętością choroby (ang. <i>high volume</i>, HVD);</li> <li>• małą objętością choroby (ang. <i>low-volume</i>, LVD).</li> </ul>	Niezgodne z założonymi

### 3.5.2. Komparatory – NMA

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD Xtandi™] wskazano, że komparatorem dla enzalutamidu w populacji LVD są również octan abirateronu, apalutamid i radioterapia.

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

Na jej podstawie możliwa będzie porównawcza analiza skuteczności ENZ+ADT względem octanu abirateronu, apalutamidu i radioterapii.

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

Ze względu na cel niniejszej części opracowania w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami dla enzalutamidu – *ARCHES* i *ENZAMET*.

Badania dla enzalutamidu porównują skuteczność ENZ+ADT vs ADT. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej stanowić będzie ADT. Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs aktywna interwencja (APA, ABI, RT) oraz badaniami porównującymi aktywne interwencje (APA vs ABI, APA vs RT, ABI vs RT).

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>małą objętością choroby</b> (ang. <i>low-volume</i>, <b>LVD</b>).</li> </ul> Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym <i>Programie Lekowym</i> .	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• octan abirateronu (ABI)<sup>4</sup>,</li> <li>• apalutamid (APA)<sup>4</sup>,</li> <li>• radioterapia (RT)<sup>4</sup>.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi

<sup>4</sup> Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leki spośród wymienionych powyżej.</li> <li>Leki stosowane w ramach ADT: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik .</li> </ul> <p><b>Komentarz 1:</b> Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami porównującymi ADT vs aktywna interwencja (APA, ABI, RT) oraz badaniami porównującymi aktywne interwencje (APA vs ABI, APA vs RT, ABI vs RT).</p> <p><b>Komentarz 2:</b> Dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.</p>	Niezgodne z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia całkowitego (OS)</li> <li>czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> w ramach NMA rozważano analizę parametrów HR dla punktów końcowych wyrażonych jako <i>time-to-event</i>. Odstąpiono od oceny zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń, ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia, a także najistotniejszy parametr uwzględniany w metaanalizie danych.</p>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<b>Badania randomizowane.</b>	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski
	Publikacje pełnotekstowe.	Materiały konferencyjne

## 3.6. Badania włączone

### Publikacje dla enzalutamidu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 283 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 237 publikacje;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 72 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **26 publikacji** (w tym przeglądy systematyczne, badania pierwotne oraz dokumenty wykorzystane do dodatkowej analizy bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka).

Szczegółowy wykaz przeglądów systematycznych włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 3.6.1, publikacji zawierających wyniki badań pierwotnych, włączonych do analizy w celu wykonania porównania bezpośredniego – w rozdziale 3.6.2, a źródeł danych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji zaprezentowano w rozdziale 7.

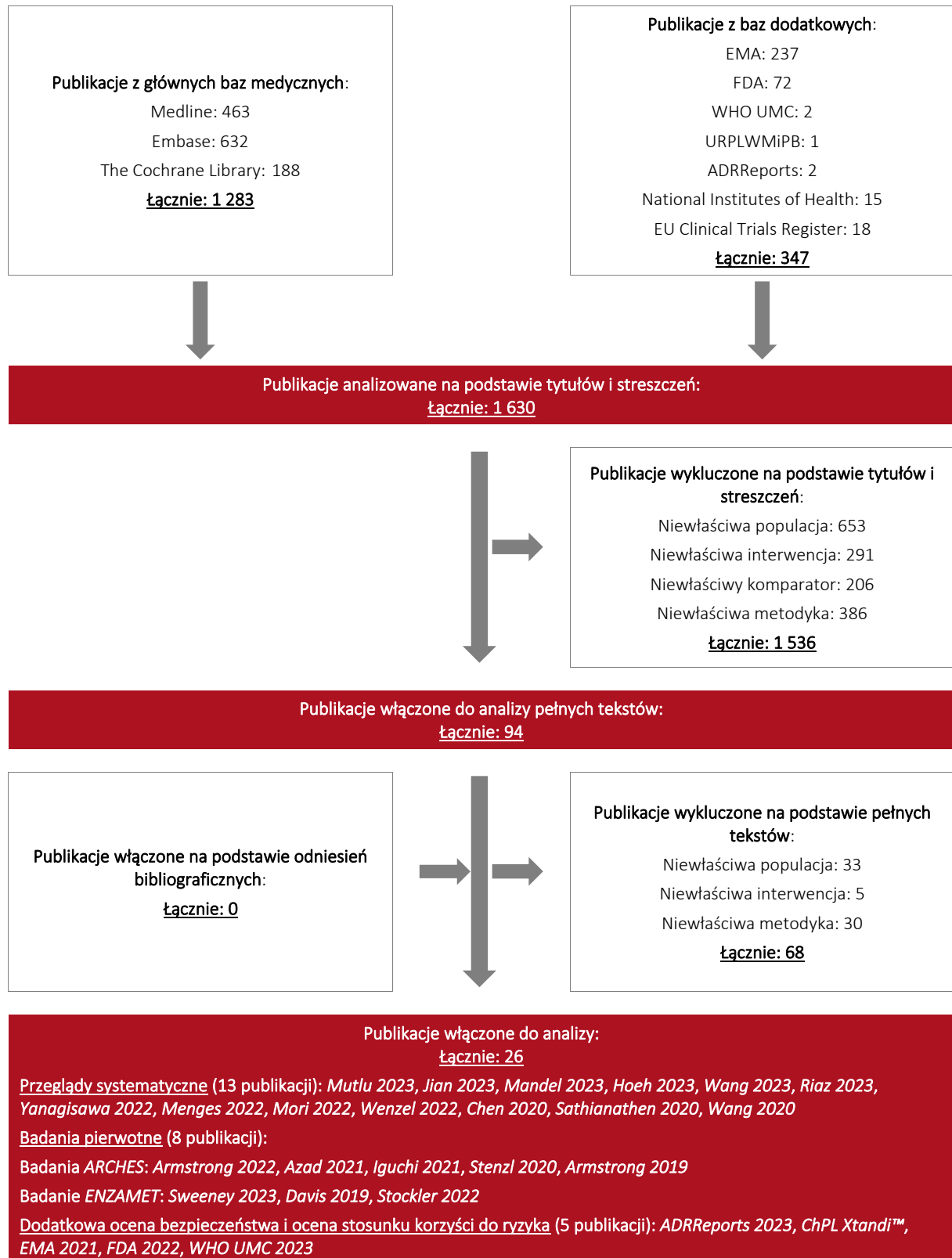
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> [Moher 2009] (Rysunek 1).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.1.

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla enzalutamidu (data wyszukiwania: 26.06.2023 r.)





---

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o dwa opracowania wtórne: *Lee 2023* oraz *Zhou 2023*.

### Metaanaliza sieciowa

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 068 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **9 publikacji**.

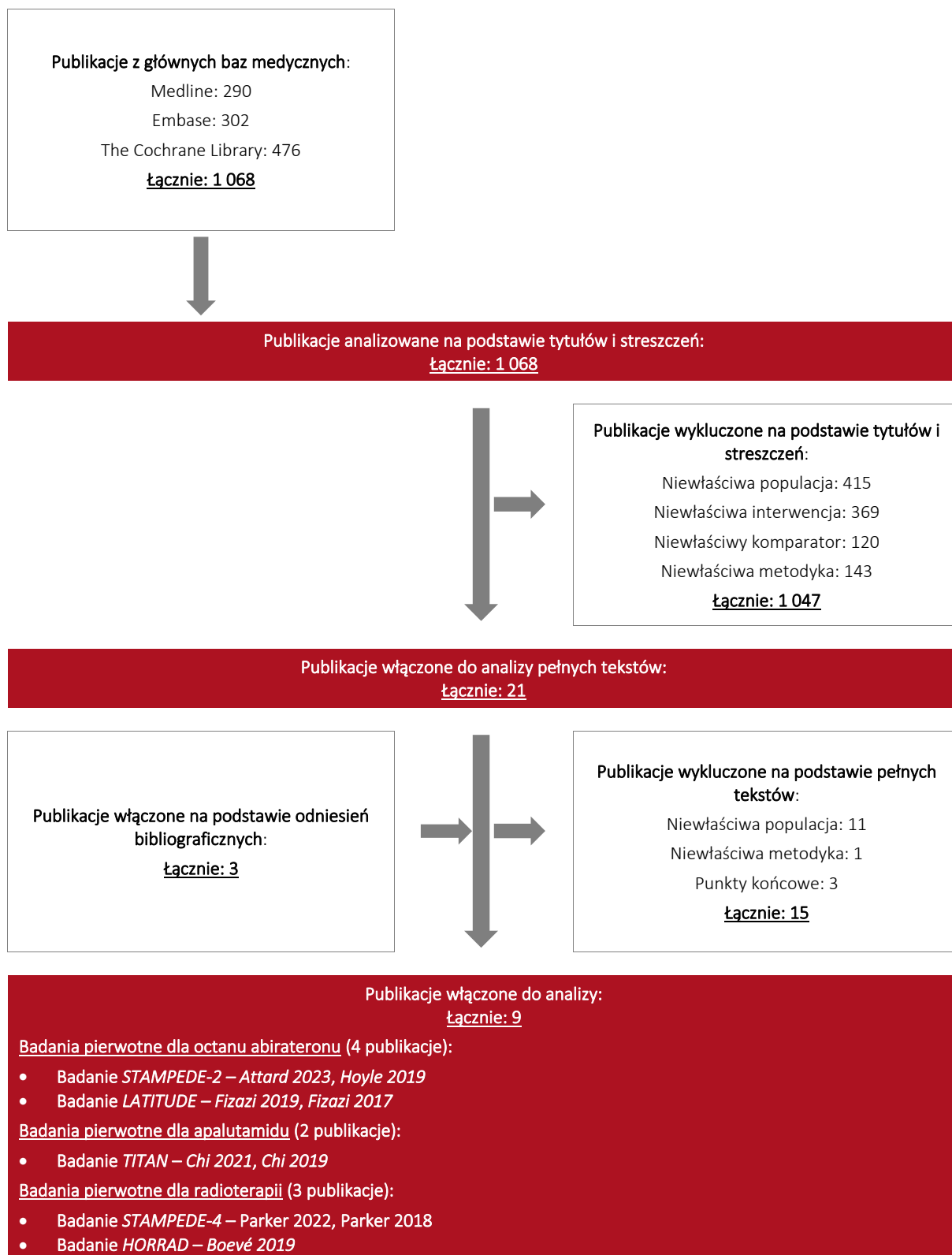
Szczegółowy wykaz badań dla komparatorów włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 3.6.2.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.2 .

---

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatorów (NMA)



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji (*Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Menges 2022, Mori 2022, Wenzel 2022, Chen 2020, Sathianathen 2020, Wang 2020*) spełniających kryteria włączenia podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd systematyczny *Mutlu 2023* oceniono na 4 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook, ze względu na brak pełnej strategii wyszukiwania. Pozostałe przeglądy systematyczne uzyskały 5 punktów. Wszystkie przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy *Mutlu 2023, Jian 2023, Mandel 2023, Hoeh 2023, Wang 2023, Riaz 2023, Yanagisawa 2022, Mori 2022, Wenzel 2022* i *Chen 2020* uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądów *Menges 2022, Sathianathen 2020* i *Wang 2020* określono jako niską.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z dużą objętością choroby (ang. *high-volume disease, HVD*) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz małą objętością choroby (ang. *low-volume disease, LVD*). W związku z tym do analizy włączono przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki dla podgrup HVD i LVD.

#### Populacja *high-volume* (HVD)

W ramach niniejszego raportu w populacji HVD (z przeciwwskazaniami do leczenia docetaksemem i octanem abirateronu) jako komparator dla ENZ+ADT wskazano ADT. Wyniki NMA w większości opracowań wtórnych wskazują, że ENZ+ADT wykazuje istotną statystycznie wyższą korzyść od ADT pod względem OS i/lub PFS.

#### Populacja *low-volume* (LVD)

W podgrupie chorych z LVD jako komparator dla ENZ+ADT wskazano ABI+ADT, APA+ADT oraz RT+ADT.

Wyniki NMA we wszystkich opracowaniach wtórnych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pod względem wydłużenia OS dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT oraz ENZ+ADT vs APA+ADT. Terapia ENZ+ADT była istotnie statystycznie lepsza pod względem wydłużenia OS w porównaniu z RT+ADT.

Wyniki NMA we wszystkich opracowaniach wtórnych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pod względem wydłużenia PFS między ENZ+ADT a APA+ADT oraz na istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT nad ABI+ADT.

W rankingu SUCRA dla OS i PFS terapia ENZ+ADT zajmowała najczęściej 1. lub 2. miejsce.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki opublikowane w odnalezionych opracowaniach wtórnych mogą nie uwzględniać najnowszych danych z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. Najnowsze dane z tych badań zostały opublikowane w 2023 roku, dla znacznie dłuższych okresów obserwacji (OBS). W ramach NMA przygotowanej w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki końcowej analizy OS z badania *ARCHES* oraz najnowsze wyniki OS z badania *ENZAMET*. W dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z okresem krótszym raportowano wyższą korzyść ENZ+ADT vs ADT w zakresie przeżycia całkowitego, o czym świadczą wartości parametrów HR.

Różnice w wynikach NMA opracowanych przez różnych autorów, a wynikami NMA zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy mogą wynikać z aktualności wyników, budowy sieci oraz innych założeń metodologicznych. Większość wniosków autorów była zbieżna z wynikami zaprezentowanymi w raporcie.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne *Lee 2023* oraz *Zhou 2023*.

Przeglądy systematyczne *Lee 2023* i *Zhou 2023* oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Publikację *Lee 2023* oceniono w skali AMSTAR jako przegląd o niskiej jakości, natomiast *Zhou 2023* o bardzo niskiej jakości. Oba przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych.

Celem przeglądu *Lee 2023* było porównanie skuteczności doustnych chemioterapeutyków stosowanych w skojarzeniu z ADT. Zarówno w przypadku populacji *high-volume* (HVD) jak i *low-volume* (LVD), terapia ENZ+ADT zajęła drugie miejsce w rankingu SUCRA.

Celem przeglądu *Zhou 2023* była ocena leczenia pierwszej linii stosowanego w mHSPC w populacji HVD. Wyniki NMA wskazują, że ENZ+ADT wykazuje istotną statystycznie, wyższą korzyść od ADT pod względem OS i PFS.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 11.4 i 11.5.

### 3.6.2. Badania pierwotne dla enzalutamidu

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 2 badania randomizowane (RCT) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu w populacji wnioskowanej.

- **ARCHES** – badanie randomizowane, podwójne zaślepienie fazy III. Analizę wyników przeprowadzono na podstawie publikacji *Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019*;
- **ENZAMET** – badanie randomizowane, otwarte, fazy III. Analizę wykonano w oparciu o publikacje *Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022*.

#### Grupa kontrolna w badaniach **ARCHES** i **ENZAMET**

We wskazanych badaniach RCT chorzy w grupie badanej stosowali enzalutamid w skojarzeniu z ADT. W badaniu **ARCHES** chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT+PLC. Z kolei w badaniu **ENZAMET** chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali ADT w skojarzeniu z NSAA (bikalutamid, nilutamid lub flutamid). W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC. Zgodnie z tym twierdzeniem w badaniu **ENZAMET** porównywano skuteczność ENZ+ADT vs ADT. Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT + NSAA (np. *Mandel 2023, Chen 2020*). Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się być zasadne. W celu zachowania spójności oznaczeń w raporcie grupę kontrolną z badań **ARCHES** i **ENZAMET** opisywano jako ADT.

#### Populacja z badania **ENZAMET**

W badaniu **ENZAMET** populacja całkowita obejmowała również chorych, u których zaplanowano jednocześnie stosowanie DOC na początku badania. Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną i *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi™*, stosowanie ENZ jest zalecane wyłącznie w skojarzeniu z ADT. W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie DOC nie było zaplanowane (ang. *no early docetaxel planned*). W celu zachowania przejrzystości opisów populacja *no early docetaxel planned* nazywana jest w dalszej części jako populacja całkowita (TP). Należy zauważyć, że w przypadku

populacji LVD i HVD również uwzględniono subpopulację chorych, u których leczenie DOC nie było zaplanowane.

### Porównanie bezpośrednie i pośrednie z komparatorami

Wnioskowana populacja obejmuje jedno ze wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Xtandi™. Populacja docelowa jest dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego dla hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami zapisami proponowanego programu lekowego do chorych z:

- dużą objętością choroby (ang. *high-volume*, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- małą objętością choroby (ang. *low-volume*, LVD).

Badania *ARCHES* i *ENZAMET* umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT w populacji HVD. Dla pozostałych leków, które stanowią komparator dla ENZ+ADT w populacji LVD nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator. W celu wykonania porównawczej oceny skuteczności ENZ względem pozostałych komparatorów w populacji LVD wykonano NMA. Opis badań dla komparatorów włączonych do sieci zaprezentowano w kolejnym rozdziale. Badania *ARCHES* i *ENZMET* zostały włączone do sieci jak źródło danych dla enzalutamidu.

### Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Populację z badań *ARCHES* i *ENZAMET* określono jako zgodną w zakresie kluczowych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego.

W badaniach *ARCHES* i *ENZAMET* dużą objętość choroby (populacja HVD) zdefiniowano zgodnie z kryteriami *CHAARTED*, tj. jako obecność:

- przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne **lub**
- występowanie  $\geq 4$  zmian kostnych, z których co najmniej 1 musi być zlokalizowana w strukturze kostnej poza kręgosłupem i miednicą.

Z kolei małą objętość choroby (populacja LVD) w badaniach *ARCHES* i *ENZAMET* zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów *CHAARTED*. **Definicja populacji LVD i HVD z badań *ARCHES* i *ENZAMET* jest zgodna z kryteriami w programie lekowym.**

Szczegółowe omówienie poszczególnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego oraz ich zgodności z badaniami klinicznymi dla enzalutamidu przedstawiono poniżej.

Tabela 3.

Zgodność populacji z badań klinicznych *ARCHES* i *ENZAMET* z populacją wnioskowaną

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych
Kryteria <u>wspólne</u> dla populacji z dużą objętością choroby (ang. <i>high-volume</i> , HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz małą objętością choroby (ang. <i>low-volume</i> , LVD).	
Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza.	Do badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> kwalifikowano chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego.
Wiek $\geq$ 18 lat.	Do badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> kwalifikowano chorych $\geq$ 18 r.ż.
ECOG=0-2.	Do badania <i>ARCHES</i> kwalifikowano chorych z ECOG=0-1. Do badania <i>ENZAMET</i> kwalifikowano chorych z ECOG=0-2. Jednocześnie do badania <i>ENZAMET</i> kwalifikowano chorych ze stanem sprawności wynoszącym 2 tylko wtedy, gdy pogorszenie stanu sprawności było spowodowane chorobą. Ostatecznie w populacji całkowitej z badania <i>ENZAMET</i> chorzy z ECOG=0-2 stanowili jedynie 1,4% chorych w grupie ENZ+ADT oraz 1,1% chorych w grupie ADT.
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i> (ChPL).	Kryteria kwalifikacji do badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> definiują szereg wyników laboratoryjnych, na podstawie których chory może zostać włączony do badania, w tym m.in. stężenia neutrofilii, bilirubiny, AIAT, AspAT, kreatyniny i albuminy.
Nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii.	Kryteria wykluczenia z badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> definiują szereg chorób współistniejących, które uniemożliwiają włączenie chorego do badania, w tym m.in. obecność przerzutów do mózgu lub aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, inne nowotwory (z wyjątkiem leczonych nowotworów z niskim prawdopodobieństwem nawrotu w ocenie badacza), napad padaczkowy lub choroba, która predysponuje do wystąpienia napadu, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa oraz inne choroby współistniejące, zakażenia o ciężkim nasileniu, które w opinii badacza uniemożliwiają choremu udział w badaniu, narażają chorego na nadmierne ryzyko lub utrudnią interpretację danych.
Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.	Kryterium wykluczenia z badania <i>ARCHES</i> obejmowało obecność nowotworu w czasie 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem leczonych nowotworów z niskim prawdopodobieństwem nawrotu w ocenie badacza). Kryterium wykluczenia z badania <i>ENZAMET</i> obejmowało obecność nowotworu złośliwego w czasie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, lub odpowiednio leczonego nieinwazyjnego raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych
Brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.	Kryterium kwalifikacji do badania <i>ARCHES</i> obejmowało raka stercza bez zróżnicowania neuroendokrynnego, komórek sygnetowanych lub histologii drobnokomórkowej. Kryteria wykluczenia z badania <i>ENZAMET</i> obejmowały raka prostaty o histopatologii mięsakoraka (sarkomatoidalnego lub wrzecionowatokomórkowego) lub raka z różnicowaniem neuroendokrynnym.
Stadium wrażliwości na kastrację.	Do badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> włączano wyłącznie chorych z wrażliwością na kastrację.
Brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu.	Kryterium wykluczenia z badań <i>ARCHES</i> obejmowało progresję choroby przed randomizacją podczas terapii ADT. Z kolei w badaniu <i>ENZAMET</i> dozwolone było wcześniejsze leczenie ADT w leczeniu raka prostaty jeśli stosowano ADT w czasie <12 tygodni przed randomizacją oraz uzyskano stabilne lub zmniejszające się stężenie PSA.
Dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej.	W badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> dopuszczalne było wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej. Do badania <i>ARCHES</i> nie włączano chorych jeśli leczenie adjuwantowe stosowano >9 mies. przed 1. dniem badania i jeśli trwało < 39 mies. W badaniu <i>ENZAMET</i> dozwolone było wcześniejsze leczenie adjuwantowe, jeśli zakończenie uzupełniającej terapii hormonalnej nastąpiło ponad 12 miesięcy przed randomizacją oraz całkowity czas leczenia hormonalnego nie przekroczył 24 miesięcy.
Dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej.	W badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> dopuszczalne było wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów. Dozwolony czas leczenia deprivacją androgenów w badaniu <i>ARCHES</i> wynosił ≤3 lub ≤6 miesięcy (jeśli chory był leczony DOC).
Niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.	W badaniu <i>ARCHES</i> niedozwolone było wcześniejsze stosowanie octanu abirateronu.
Niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy).	Brak tego kryterium w badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .
Kryteria dla populacji z dużą objętością choroby (ang. <i>high-volume</i> , HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu.	
Udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu.	Brak tego kryterium w badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .
Udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania octanu abirateronu.	Brak tego kryterium w badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .



Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego	Zgodność populacji z badań klinicznych
Występowanie $\geq 1$ przerzutu do kości (jeśli jest ich $\geq 4$ to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym.	To kryterium jest zgodne z definicją populacji LVD wg kryteriów <i>CHAARTED</i> . W badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> chorych LVD również definiowano zgodnie z kryteriami <i>CHAARTED</i> .
Nieobecność przerzutów w narządach mięszzowych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych).	To kryterium jest zgodne z definicją populacji LVD wg kryteriów <i>CHAARTED</i> . W badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> chorych LVD również definiowano zgodnie z kryteriami <i>CHAARTED</i> .
<b>Kryteria dla populacji z małą objętością choroby (ang. <i>low-volume</i>, LVD).</b>	
Potwierdzone: a) występowanie $\geq 4$ przerzutów do kości, w tym co najmniej jeden przerzut poza kręgosłup i miednicę, w badaniu scyntygraficznym oraz / lub b) obecność przerzutów w narządach mięszzowych.	To kryterium jest zgodne z definicją populacji HVD wg kryteriów <i>CHAARTED</i> . W badaniach <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> chorych HVD również definiowano zgodnie z kryteriami <i>CHAARTED</i> .

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o informacje dotyczące postaci przyjmowanego leku w badaniu *ARCHES* oraz o informacje dotyczące wyników biorównoważności enzalutamidu w postaci kapsułek i tabletek.

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku (EMA 2021), protokół do badania *ARCHES* został opublikowany 10 listopada 2015 roku. Natomiast po dacie opublikowania, do protokołu wprowadzono poprawki, w tym dotyczącą postaci farmaceutycznej leku. Zarówno w badaniu *ARCHES*, jak i *ENZAMET* chorzy stosowali enzalutamid w postaci kapsułek.

W związku z tym, że wnioskowana postać farmaceutyczna leku Xtandi™ dotyczy tabletek powlekanych, poniżej przedstawiono dane dotyczące biorównoważności.

### 3.6.2.1. Ocena biorównoważności

Enzalutamid dostępny jest w dwóch postaciach farmaceutycznych. EMA w dokumencie z 2017 roku wskazała, że **produkt leczniczy Xtandi™ w postaci tabletek charakteryzuje się podobną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa i jest biorównoważny z produktem leczniczym Xtandi™ w postaci kapsułek** [EMA 2017].

Oceny biorównoważności w dokumencie EMA dokonano na podstawie wyników otwartego badania fazy I (EudraCT: 2014-002641-21), w czasie którego dokonano porównania ENZ

w postaci kapsułek i tabletek po podaniu pojedynczej dawki 160 mg na czczo i po posiłku u zdrowych mężczyzn [EMA 2017].

Ocenie poddano następujące parametry:

- $AUC_{last}$  – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do czasu ostatniego mierzalnego stężenia);
- $AUC_{inf}$  – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności);
- $AUC_{0-72h}$  – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do 72 godzin);
- $C_{max}$  – maksymalne stężenie w osoczu;
- $t_{max}$  – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia [EMA 2017].

Statystyczne porównanie przewidywanych parametrów w stanie ustalonym dla tabletek i kapsułek, wykazało, że zarówno na czczo, jak i po posiłku 90% CI dla  $AUC$ ,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  zawiera się w granicach kryteriów biorównoważności.

Biorównoważność produktu w formie tabletek i kapsułek wykazano dla dawki 80 mg zarówno na czczo, jak i po posiłku pod względem  $AUC$ , ale nie pod względem  $C_{max}$ . Zgodnie z zaleceniami naukowymi CHMP przedłożono symulację parametrów farmakokinetycznych do stanu ustalonego, wykazując, że różnice po podaniu pojedynczej dawki nie mają znaczenia klinicznego. Jest to dodatkowo poparte analizą zależności ekspozycja-odpowiedź z wykorzystaniem populacyjnego modelu farmakokinetycznego, wykazującą, że różnice  $C_{max}$  w stanie ustalonym nie są istotne dla skuteczności [EMA 2017].

Dane te można ekstrapolować na dawkę 40 mg, ponieważ spełnione są wszystkie wymagania opisane w wytycznych dotyczących biorównoważności. W związku z tym te same korzystne efekty, które wykazano dla kapsułek Xtandi™, można ekstrapolować dla tabletek powlekanych Xtandi™ (40 mg i 80 mg) [EMA 2017].

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badania.

Rysunek 3.

Podsumowanie porównań statystycznych postaci farmaceutycznych (wszyscy badani)

Fasted Conditions					
Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters (Units)	Geometric Means		Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI for Ratio (%)	
	To-be-marketed Tablet (Test)	Capsule (Reference)		Lower	Upper
	n	29	27	--	--
AUC <sub>0-72h</sub> (µg·h/mL)	102	105	97.26	95.13	99.43
AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	225	223	100.94	96.26	105.84
AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	235	232	101.17	96.77	105.77
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.39	4.71	71.82	66.75	77.28
t <sub>max</sub> (h)†	2.00 [0.50–6.02]	1.00 [0.50–3.02]	--	--	--
Fed Conditions					
Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters (Units)	Geometric Means		Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI for Ratio (%)	
	To-be-marketed Tablet (Test)	Capsule (Reference)		Lower	Upper
	n	28	28	--	--
AUC <sub>0-72h</sub> (µg·h/mL)	102	106	95.56	88.35	103.35
AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	250	267	93.56	84.34	103.78
AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	259	276	93.75	85.25	103.11
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.68	2.97	90.01	79.94	101.36
t <sub>max</sub> (h)†	3.00 [0.50–8.03]	2.99 [0.50–8.00]	--	--	--

AUC<sub>0-72h</sub>: area under the concentration-time curve from time point 0 to time point 72 hours; AUC<sub>inf</sub>: area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity; AUC<sub>last</sub>: area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C<sub>max</sub>: maximum concentration; CI: confidence interval; n: sample size; t<sub>max</sub>: time to attain maximum concentration.

Źródło: EMA 2017

Rysunek 4.

Podsumowanie porównania wpływu żywności na ENZ w postaci tabletek

Enzalutamide Pharmacokinetic Parameters (Units)	Geometric Means		Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI for Ratio (%)	
	To-be-marketed Tablet - Fed (Test)	To-be-marketed Tablet - Fasted (Reference)		Lower	Upper
	n	28	28	--	--
AUC <sub>0-72h</sub> (µg·h/mL)	102	102	99.24	88.91	110.76
AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	250	225	111.01	96.78	127.33
AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	259	234	110.64	96.59	126.74
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.68	3.38	79.18	68.58	91.43
t <sub>max</sub> (h)†	3.00 [0.50–8.03]	2.00 [0.500–6.02]	--	--	--

AUC<sub>0-72h</sub>: area under the concentration-time curve from time point 0 to time point 72 hours; AUC<sub>inf</sub>: area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity; AUC<sub>last</sub>: area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C<sub>max</sub>: maximum concentration; CI: confidence interval; n: sample size; t<sub>max</sub>: time to attain maximum concentration.

† Values reported for t<sub>max</sub> are the median and range of observed values (minimum-maximum).

Źródło: EMA 2017

Rysunek 5.

Podsumowanie porównania wpływu żywności na ENZ w postaci kapsułek

Parameter (Units)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference) (%)	90% CI of Ratio (%)
	Fed (Test) n = 28	Fasted (Reference) n = 27		
AUC <sub>0-72h</sub> (µg.h/mL)	106.3	103.6	102.63	94.79 - 111.12
AUC <sub>last</sub> (µg.h/mL)	266.8	219.7	121.44	108.15 - 136.36
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/mL)	276.1	226.2	122.08	108.35 - 137.54
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.972	4.693	63.34	56.76 - 70.69

The analysis was performed on log-transformed pharmacokinetic parameters using an analysis of variance (ANOVA) model with food condition and period as fixed effects.

CI: confidence interval; LS: least square; NA: not applicable

Źródło: EMA 2017

Ogólny profil bezpieczeństwa enzalutamidu w postaci tabletek był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym dla kapsułek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania tabletek w porównaniu z kapsułkami na podstawie wyników badania do którego włączono chorych z rakiem gruczołu krokowego [EMA 2017].

W dokumencie EMA stwierdzono, że dostarczone dane kliniczne można uznać za wystarczająco wiarygodne. Nie zidentyfikowano żadnych specyficznych dla postaci farmaceutycznej obaw dotyczących bezpieczeństwa. **EMA wskazała, że enzalutamid w postaci powlekanej tabletki, uważa się za porównywalny z enzalutamidem w postaci kapsułki** [EMA 2017].

### 3.6.2.2. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna, a także szczegółowy opis każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.6.

Tabela 4.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla enzalutamidu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji <sup>6</sup>	Interwencja	Komparator
ARCHES	<p>RCT, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p><b>RoB2:</b> Niskie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p><b>DCO:</b> 28.05.2021 44,6 mies.<sup>7</sup></p> <p><b>DCO:</b> 14.10.2018 14,4 mies.<sup>8</sup></p>	<p>Dorośli mężczyźni z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).</p>	<p><u>Grupa badana:</u> TP: N=574 LVD: N=220 HVD: N=354</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> TP: N=576 LVD: N=203 HVD: N=373</p>	<p><u>ENZ+ADT</u> ENZ 160 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z ADT.</p>	<p><u>PLC+ADT</u> PLC p.o. w skojarzeniu z ADT.</p>
						<p>Leczenie wspomagające: podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (nie wymagające przerwania leczenia ENZ) następującymi, ale nie ograniczonymi do wymienionych terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• transfuzja krwi oraz czynnik wzrostu zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• steroidy (stosowane we wskazaniu innym niż rak prostaty) zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• leki przeciwbólowe zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• paliatywna radioterapia, w tym radioterapia z pól zewnętrznych lub systemowa terapia z wykorzystaniem radionuklidów – samaru lub strontu);</li> <li>• terapia szczepionkowa, która uzyskała autoryzację rynkową i która nie jest wskazana w leczeniu raka prostaty;</li> </ul>	

<sup>6</sup> TP – populacja całkowita, LVD – populacja z małą objętością choroby, HVD – populacja z dużą objętością choroby

<sup>7</sup> Data ta odpowiada analizie finalnej dla OS, którą zgodnie z protokołem badania zaplanowano w momencie wystąpienia 342 zgonów.

<sup>8</sup> Data ta odpowiada analizie finalnej dla rPFS, którą zgodnie z protokołem badania zaplanowano w momencie wystąpienia 262 zdarzeń.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji <sup>6</sup>	Interwencja	Komparator
						<ul style="list-style-type: none"> <li>paliatywne leczenie chirurgiczne w leczeniu zdarzeń kostnych;</li> <li>leczenie hormonalne w leczeniu powikłań analogami LHRH było dozwolone za zgodą monitora medycznego.</li> </ul> <p>Chorzy kontynuowali terapię ADT, obustronną orchiektomią, agonistą lub antagonistą LHRH podczas trwania badania. Ponadto flutamid, bikalutmid lub nilutamid były dozwolone, jeśli były podawane jednocześnie z agonistą lub antagonistą LHRH, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.</p>	
ENZAMET	<p>RCT, otwarte wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p><b>RoB2:</b> Niskie ryzyko błędu systematycznego</p>	<p><b>DCO:</b> 19.01.2022 68 mies.</p> <p><b>DCO:</b> 28.02.2019 34 mies.</p>	<p>Dorośli mężczyźni z gruczolakorakiem prostaty z przerzutami.<sup>9</sup></p>	<p><u>Grupa badana:</u> TP: N=310 LVD: N=189 HVD: N=121</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> TP: N=312 LVD: N=190 HVD: N=122</p>	<p><u>ENZ+ADT</u> ENZ 160 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z ADT.</p>	<p><u>NSAA+ADT</u> O wyborze NSAA decydował lekarz, obejmowało ono bikalutamid 50 mg/dobę, nilutamid 150 mg/dobę lub flutamid 250 mg 3 razy na dobę.</p> <p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową (LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego. LHRH podawano zgodnie z ChPL. Terapie LHRH obejmowały m.in: goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę i degareliks. Preferowane było stosowanie preparatu</p>

<sup>9</sup> W analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie docetakselem nie było zaplanowane (*no-early docetaxel planned*).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji <sup>6</sup>	Interwencja	Komparator
						<p>depot co 3 mies. W przypadku gdy zamiast LHRH lekarz prowadzący zalecił kastrację chirurgiczną z obustronną orchidektomią, to należało ją wykonać mniej niż 12 tygodni przed randomizacją lub 7 dni po randomizacji.</p> <p>Leczenie wspomagające obejmowało również leczenie standardowe w profilaktyce osteoporozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• węglan wapnia w dawce co najmniej 500 mg p.o. dziennie;</li> <li>• witamina D, poprzez doustne podanie dowolnego preparatu multiwitaminowego zawierającej co najmniej 400 j.m. witaminy D.</li> </ul>	

---

### 3.6.2.3. Punkty końcowe w badaniach dla enzalutamidu

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8

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



Tabela 5.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *ARCHES* i *ENZAMET*

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>					
Progresja choroby lub zgon	Przeżycie wolne od <u>radiologicznych</u> cech progresji choroby lub zgonu	<i>ARCHES</i>	<p>W badaniu <i>ARCHES</i> parametr rPFS stanowił <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas <b>PFS</b> zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiologicznej progresji choroby ocenionej wg BICR lub</li> <li>• zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w czasie 24-tygodni od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p>Odcięcie wyników dla zgonów (w przypadku braku progresji) po 24-tygodniach od przerwania leczenia (co odpowiada drugiej, długookresowej wizycie kontrolnej) umożliwiło zachowanie podobnego okresu obserwacji jak w przypadku monitorowania progresji radiologicznej, którą oceniano 2-krotnie w odstępach 12 tygodniowych po przerwaniu leczenia.</p> <p>Radiologiczną progresję choroby definiowano jako wystąpienie progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST v 1.1. lub jako wystąpienie <math>\geq 2</math> nowych zmian stwierdzonych na podstawie scyntygrafii kości.</p>	<p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im dłuższy PFS PSA tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy [Ocana 2011].</p> <p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego obrazowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Scher 2005]. PFS w badaniach klinicznych wpływa na OS tzn. jeśli leczenie wpływa na opóźnienie postępu choroby, przekłada się to na dłuższe ogólne przeżycie chorych. .</p> <p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co najmniej 2 lub 5 ng/ml)</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Zgon definiowano jako zgon bez oznak progresji radiograficznej w czasie 24 tygodni od przerwania leczenia.		wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [Hussain 2009].
	Przeżycie wolne od <u>klinicznych</u> cech progresji choroby lub zgonu	ENZAMET	<p>W badaniu <i>ENZAMET</i> parametr PFS stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od klinicznych cech progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych klinicznych dowodów progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze, lub do daty ostatniej znanej obserwacji bez progresji klinicznej.</p> <p>Progresję kliniczną zdefiniowano jako progresję określoną na podstawie badań obrazowych zgodnie z kryteriami PCWG2 dla zmian kostnych i kryteriami RECIST v1.1 dla zmian w tkankach miękkich; rozwój objawów związanych z progresją raka lub rozpoczęcie innego leczenia przeciwnowotworowego w celu terapii raka prostaty.</p> <p>Raporty z badań obrazowych były oceniane centralnie (ale nie same badania obrazowe).</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie wolne od <u>progresji PSA</u> lub zgonu		ENZAMET	<p>W badaniu ENZAMET parametr PFS-PSA stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji PSA zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji PSA określonej zgodnie z kryteriami PCWG2, progresji klinicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniej znanej daty obserwacji bez progresji PSA.</p> <p>Progresję PSA definiuje się jako wzrost PSA o <math>\geq 25\%</math> oraz wzrost o <math>\geq 2</math> ng / ml powyżej najniższej wartości. Wynik należy potwierdzić powtórny PSA wykonanym co najmniej 3 tygodnie później.</p>		
		ARCHES	<p>Ocena OS stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>W przypadku braku istotności statystycznej OS dla analizy śródkresowej, ostateczną analizę OS zaplanowano po zaobserwowaniu około 342 zgonów, aby zapewnić odpowiednią liczbę zdarzeń do oceny OS.</p>	<p>Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].</p>
Przeżycie całkowite (OS)		ENZAMET	<p>Ocena OS stanowiła <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty, w której ostatnio stwierdzono, że chory żyje.</p>	<p>Im większe prawdopodobieństwo o OS, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Progresja PSA	ARCHES	<p>Czas do wystąpienia progresji PSA stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>TTP PSA (ang. <i>time to PSA progression</i> – czas do wystąpienia progresji PSA) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszej wartości stężenia PSA świadczącego o progresji, potwierdzonej w kolejnym badaniu.</p> <p>Progresja PSA została zdefiniowana według wytycznych PCWG2 tj. wzrost o <math>\geq 25\%</math> i bezwzględny wzrost o <math>\geq 2</math> ng / ml powyżej najniższej wartości, co zostało następnie potwierdzone przez drugą kolejną wartość uzyskaną co najmniej 3 tygodnie później.</p>	Im dłuższy TTP PSA, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018].</p>
Odpowiedź PSA	ARCHES	<p>Odpowiedź PSA stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź PSA obliczano jako redukcję względem wartości początkowych stężenia PSA [ng/ml] do uzyskania maksymalnej odpowiedzi PSA na poziomie 50% i 90% (tj. odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie stężenia początkowego PSA o <math>\geq 50</math> lub 90%). Dodatkowo, odpowiedź PSA definiowano jako redukcję stężenia PSA do wartości niewykrywalnych.</p> <p>W badaniu ARCHES analizę częstość występowania niewykrywalnego poziomu PSA (<math>&lt; 0,2</math> ng/ml) przeprowadzono u chorych z wykrywalnym poziomem PSA (<math>\geq 0,2</math> ng/ml) na początku badania.</p> <p>W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pomiarów PSA wykonane przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im dłuższy czas do wystąpienia odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Stężenie PSA jest parametrem łatwymierzalnym i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009].</p> <p>Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o <math>\geq 50\%</math> względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu oceniano także czas do wystąpienia odpowiedzi PSA.		
Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1.	ARCHES ENZAMET	<p>Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1. w badaniu ARCHES i ENZAMET stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>W badaniu ARCHES i ENZAMET u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR, ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi;</li> <li>• CR, ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita;</li> <li>• PR, ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa;</li> <li>• SD, ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby;</li> <li>• odpowiedź niemożliwa do oceny.</li> </ul> <p>ORR zdefiniowano jako odsetek chorych z mierzalnymi zmianami na początku badania, u których odnotowano pełną (CR) lub częściową odpowiedź (PR) w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Analiza ta obejmowała wyłącznie chorych z mierzalnymi zmianami tkanek miękkich na początku badania.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Interpretacja SD zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p>	<p>Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej.</p> <p>Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych. [Płuzański 2014].</p>
Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego	ARCHES	Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.	Im dłuższy czas do rozpoczęcia nowego leczenia	Czas lub częstość zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego koreluje z

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (w tym cytotoksycznego i hormonalnego).</p>	<p>przeciwnowotworowego, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>istotnymi klinicznie punktami końcowymi.</p>
<p>Zdarzenia związane z układem kostnym (SSE)</p>	<p>ARCHES</p>	<p>Czas do wystąpienia pierwszego SSE stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego SSE zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego tj. radioterapii lub operacji kości, klinicznie manifestującego się, patologicznego złamania kości lub kompresji rdzenia kręgowego, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</p>	<p>Im dłuższy czas do wystąpienia pierwszego SSE, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Układ kostny zostaje często zajęty przez przerzuty nowotworowe, a nowotwory wywodzące się m.in. z prostaty mają szczególną naturalną tendencję do rozprzestrzeniania się do kości. Spadek jakości życia i ostatecznie zgon są głównie spowodowane powikłaniami kostnymi i ich późniejszym leczeniem. Częste zdarzenia związane z układem kostnym obejmują patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub operację kości [sRMP Zoledronic acid accord].</p> <p>Powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, związane z pogorszeniem jakości życia i zwiększonymi kosztami leczenia dla chorego oraz systemu opieki 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</p>

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

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



Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>bólu i jego wpływu na funkcjonowanie chorych. Pytania 3., 4., 5. i 6. oceniają najgorszy ból (punkt 3.), najmniejszy ból (punkt 4.) i średni ból (punkt 5.) w ciągu ostatnich 24 godzin i ból obecny (punkt 6.), w skali od 0 (brak bólu) do 10 (ból tak zły, jak można sobie wyobrazić). Indywidualne wyniki chorych wykorzystano do obliczenia złożonego wyniku oceniającego nasilenie bólu (tj. średni wynik z czterech powyższych elementów). Wynik dot. wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie ocenia stopień, w jakim ból zakłóca codzienne czynności, od 0 (brak zakłóceń) do 10 (całkowicie zakłóca), i jest średnią z siedmiu wyników: ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, praca, relacje z innymi ludźmi, sen i radość;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>skala EQ-VAS</u> (ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L) stanowi wystandaryzowany kwestionariusz służący do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. Chorzy oceniają swój obecny stan zdrowia w skali pionowej od 0 (najgorszy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia).</li> </ul>		
		ARCHES	<p>Punkty końcowe związane z oceną jakości życia wg EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF, EQ-VAS stanowią <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>W badaniu ARCHES oceniono średnią zmianę wyniku wg EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF, EQ-</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>VAS. Dodatkowo analizowano również częstość zmian, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie wyniku względem wartości początkowych,</li> <li>• poprawa wyniku względem wartości początkowych,</li> <li>• brak zmian.</li> </ul>		
	Pogorszenie jakości życia	ARCHES	<p>Pogorszenie jakości życia stanowiło <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako 10-punktowy spadek całkowitego wyniku FACT-P w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia zdefiniowano jako czas od randomizacji do 10-punktowego spadku całkowitego wyniku FACT-P.</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia jakości życia tym skuteczniejsze leczenie.	
	Czas do pierwszego pogorszenia (TTFD)/czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (TTFCD) wyniku	ARCHES	<p>Czas do pierwszego pogorszenia wyniku stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>W ramach czasu do pierwszego pogorszenia wyniku oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFD)</u> wyniku zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o <math>\geq 1</math> wartość progową określoną jako MCID w porównaniu z wartością początkową;</li> <li>• <u>czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (TTFCD)</u> wyniku zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia</li> </ul>	Im dłuższy czas do pierwszego pogorszenia (TTFD) lub czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia (TTFCD) wyniku tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>wyniku o <math>\geq 1</math> wartość progową określoną jako MCID w porównaniu z wartością początkową i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu.</p> <p>Chorzy, u których nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia wyniku przed zakończeniem obserwacji, progresji radiologicznej lub zgonu (jeśli progresja nie nastąpiła przed zgonem) zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny.</p>		
	Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego	ARCHES	<p>Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego definiuje się jako czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia się objawów wg QLQ-PR25. Z kolei pogorszenie się objawów ze strony układu moczowego określono jako wzrost wyniku w podskali objawów ze strony układu moczowego o <math>\geq 50\%</math> wartości odchylenia standardowego obserwowanego w podskali objawów ze strony układu moczowego odnotowanego na początku badania (tj. Q31-Q33).</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Grupa robocza ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG) rekomenduje ocenę objawów związanych z układem moczowym w badaniach klinicznych, w tym ocenę nietrzymania moczu, niedrożności i podrażnienia dróg moczowych [Chen 2014].</p> <p>Objawy towarzyszące rozwojowi raka prostaty tj. symptomy związane z układem moczowo-płciowym wpływają na jakość życia chorych.</p> <p>W związku z powyższym można uznać, że czas do pogorszenia się objawów ze strony układu moczowego jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
	Progresja bólu	ARCHES	Czas do progresji bólu stanowił <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.	Im dłuższy czas do progresji bólu, tym	Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [Berthold 2008], w związku z tym można wnioskować,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Czas do progresji bólu definiowano jako czas od randomizacji do wzrostu wyniku o <math>\geq 30\%</math> w podskali dot. nasilenia bólu względem wartości początkowej. Progresję bólu zdefiniowano jako wzrost o <math>\geq 30\%</math> w porównaniu ze średnią wartością początkową wg BPI-SF.</p>	skuteczniejsze leczenie.	<p>że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>Dla skali BPI-SF wartość MCID dla poszczególnych domen wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Najgorszy ból (punkt 3.): wzrost o <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 2</math> pkt. względem wartości początkowych;</li> <li>Nasilenie bólu: wzrost o <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 2</math> pkt. względem wartości początkowych;</li> <li>Wpływ bólu na życie: wzrost o <math>\geq 30\%</math> lub <math>\geq 1</math> pkt. względem wartości początkowych.</li> </ul>
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	ARCHES ENZAMET	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie 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> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwe 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> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);             <ul style="list-style-type: none"> <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> </li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<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>		

### 3.6.3. Badania pierwotne dla komparatorów – NMA

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla komparatorów odnaleziono łącznie 5 badań randomizowanych, spełniających kryteria włączenia do NMA:

- **ABI + ADT vs ADT:**
  - badanie *STAMPEDE-2* – publikacje *Attard 2023, Hoyle 2019*;
  - badanie *LATITUDE* – publikacje *Fizazi 2019, Fizazi 2017*;
- **APA + ADT vs RT:**
  - badanie *TITAN* – publikacje *Chi 2021, Chi 2019*;
- **RT + ADT vs ADT:**
  - badanie *STAMPEDE-4* – publikacje *Parker 2022, Parker 2018*;
  - Badanie *HORRAD* – publikacja *Boevé 2019*.

Populację analizowaną we wszystkich wyżej wymienionych badaniach stanowili mężczyźni z potwierdzonym hormonowrażliwym rakiem prostaty z przerzutami. Metaanalizę sieciową przeprowadzono wyłącznie w populacji LVD, dla której nie było badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z komparatorem. Populacja LVD stanowi grupę chorych o zbliżonej charakterystyce w stosunku do rozległości przerzutów. Populację tę definiuje się jako chorych z chorobą przerzutową, która nie spełnia kryteriów choroby o dużej objętości według kryteriów *CHAARTED*<sup>10</sup>. W badaniu *HORRAD* nie wyodrębniono populacji LVD, jednakże opublikowano wyniki dla podgrupy chorych z <5 przerzutami. Biorąc pod uwagę definicję dużej objętości choroby wg kryteriów *CHAARTED* stwierdzono, że podgrupa chorych z <5 przerzutami z badania *HORRAD* jest zbliżona do populacji LVD.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.6.

<sup>10</sup> Dużą objętość choroby definiuje się zgodnie z kryteriami *CHAARTED* tj. jako obecność  $\geq 4$  przerzutów do kości (w tym  $\geq 1$  zlokalizowany poza kręgosłupem lub miednicą) i/lub obecność przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne. Przerzuty do węzłów chłonnych nie są uznawane jako przerzuty trzewne. Małą objętość choroby zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów *CHAARTED* [EAU 2023].

Tabela 6.  
Charakterystyka badań dla komparatorów – NMA

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
LATITUDE	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	RoB2: niskie ryzyko błędu systematycznego	DCO: 15.08.2018 51,8 mies.	Chorzy z mHSPC z nowo zdiagnozowanym rakiem wysokiego ryzyka.	Grupa badana: LVD: N=110 Grupa kontrolna: LVD: N=133	<u>ABI+ADT</u> ABI w dawce 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) 1 raz dziennie + prednizolon 5 mg 1 raz dziennie w skojarzeniu z ADT (farmakologiczna lub chirurgiczna kastracja wg decyzji lekarza).	<u>PLC+ADT</u> PLC 5 tabletek w skojarzeniu z ADT (farmakologiczna lub chirurgiczna kastracja wg decyzji lekarza).
						Leczenie wspomagające: leki przeciwbólowe, terapie stosowane w celu leczenia powikłań związanych z miejscową progresją, suplementy, steroidy.	
STAMPEDE-2	RCT, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	RoB2: umiarkowane ryzyko błędu systematycznego	DCO: 30.11.2021 96 mies. DCO: 1.08.2018 42 mies.	Chorzy z gruczolakorakiem prostaty z przerzutami (mHSPC).	Grupa badana: LVD: N=222 Grupa kontrolna: LVD: N=204	<u>ABI+ADT</u> ABI w dawce 1000 mg 1 raz dziennie + prednizolon 5 mg 1 raz dziennie w skojarzeniu z ADT (farmakologiczna lub obustronna orchiektomia).	<u>ADT</u> agonista lub antagonistę LHRH lub obustronna orchiektomia
						Leczenie wspomagające: po wdrożeniu poprawki do protokołu, DOC (75 mg/m <sup>2</sup> ) dożylnie przez 6 cykli z prednizolonem (10 mg) doustnie raz dziennie było	



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						dozwolone po rozpoczęciu ADT, ale przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zezwolono na radioterapię w celu złagodzenia objawów.	
<b>TITAN</b>	RCT, podwójnie zaślepione, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	<b>RoB2:</b> niskie ryzyko błędu systematycznego	<b>DCO:</b> 7.09.2020 44,0 mies. <b>DCO:</b> 23.11.2018 22,7 mies.	Chorzy z gruczolakorakiem prostaty z przerzutami (mHSPC).	<u>Grupa badana:</u> LVD: N=200 <u>Grupa kontrolna:</u> LVD: N=192	<u>APA+ADT</u> APA w dawce 240 mg (4 tabletki po 60 mg) w skojarzeniu ze stałym schematem ADT (agonista lub antagonistą GnRH lub kastracja chirurgiczna).	<u>PLC+ADT</u> PLC 4 tabletki w skojarzeniu ze stałym schematem ADT (agonista lub antagonistą GnRH lub kastracja chirurgiczna).
<b>STAMPEDE-4</b>	RCT, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	<b>RoB2:</b> umiarkowane ryzyko błędu systematycznego	<b>DCO:</b> 30.11.2020 61,3 mies. <b>DCO:</b> b/d 37 mies.	Chorzy z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty z przerzutami (mHSPC).	<u>Grupa badana:</u> LVD: N=410 <u>Grupa kontrolna:</u> LVD: N=409	<u>RT + ADT</u> RT w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>36 Gy przez 6 tygodni po 6 Gy/tydzień lub</li> <li>55 Gy przez 20 dni w dziennych frakcjach po 2,75 Gy przez 4 tygodnie + ADT (agonista lub antagonistą LHRH lub orchiektomia).</li> </ul>	<u>ADT</u> agonista lub antagonistą LHRH lub orchiektomia
						Leczenie wspomagające: leki przeciwbólowe, terapie stosowane w celu leczenia powikłań związanych z miejscową progresją, suplementy.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Data odcięcia OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Leczenie wspomagające: DOC był dozwolony jako terapia wspomagająca po zatwierdzeniu go w Wielkiej Brytanii w dniu 17 grudnia 2015 r.. DOC był podawany w sześciu 3-tyg. cyklach 75 mg/m <sup>2</sup> z/bez prednizolonem w dawce 10 mg/dobę.	
<i>HORRAD</i>	RCT, otwarte, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	<b>RoB2:</b> umiarkowane ryzyko błędu systematycznego	<b>DCO:</b> b/d 47 mies.	Chorzy z uprzednio nieleczonym, potwierdzonym gruczolakiem prostaty z przerzutami do kości (mHSPC).	<u>Grupa badana:</u> LVD: N=89 <u>Grupa kontrolna:</u> LVD: N=71	<p><u>RT+ADT</u> EBRT w dawce 70 Gy w 35 frakcjach po 2Gy przez 7 tygodni. W okresie trwania badania dodano opcjonalny schemat uznawany za równoważny: 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni.</p> <p><u>ADT</u> Agonista LHRH + NSAA (bikalutamid) przez 4 tyg. w celu uniknięcia efektu ang. <i>flare</i></p>	<p><u>ADT</u> Agonista LHRH + NSAA (bikalutamid) przez 4 tyg. w celu uniknięcia efektu ang. <i>flare</i></p>
Leczenie wspomagające: b/d							

### 3.6.4. Zestawienie punktów końcowych – NMA

W ramach metaanalizy sieciowej ocenie poddano następujące, kluczowe punkty końcowe:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 7.

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

Badanie	Porównanie	Definicja
<b>Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)</b>		
<i>ARCHES</i>	ENZ+ADT vs ADT	<p>Czas <b>PFS</b> zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiologicznej progresji choroby ocenionej wg BICR lub</li> <li>• zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w czasie 24-tygodni od chwili przerwania leczenia bez oznak progresji radiologicznej), w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p>Radiologiczną progresję choroby definiowano jako wystąpienie progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST v 1.1. lub jako wystąpienie <math>\geq 2</math> nowych zmian stwierdzonych na podstawie scyntygrafii kości.</p> <p>Zgon definiowano jako zgon bez oznak progresji radiograficznej w czasie 24 tygodni od przerwania leczenia.</p>
<i>STAMPEDE-2</i>	ABI+ADT vs ADT	<p>W ramach porównania pośredniego uwzględniono <b>PFS</b>.</p> <p>Czas <b>PFS</b> definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji miejscowej lub</li> <li>• przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub</li> <li>• progresji przerzutów odległych lub</li> <li>• zgonu z powodu raka prostaty, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p>Chociaż protokół badania zakładał również ocenę czasu MPFS w badaniu <i>STAMPEDE-2</i>, wyniki te nie zostały zaprezentowane dla populacji, dla której wykonano NMA (chorzy LVD).</p>
<i>LATITUDE</i>		<p>Czas <b>PFS</b> zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiologicznej progresji choroby lub</li> <li>• zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p>Radiologiczną progresję choroby tkanek miękkich oceniano na podstawie CT lub MRI wg kryteriów RECIST v 1.1</p>

Badanie	Porównanie	Definicja
TITAN	APA+ADT vs ADT	<p>Czas <b>PFS</b> zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji choroby udokumentowanej za pomocą badań obrazowych lub</li> <li>• zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p>Radiologiczną progresję choroby definiowano jako wystąpienie progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych na podstawie CT lub MRI lub scyntygrafii nowych zmian kostnych.</p>
STAMPEDE-4	RT+ADT vs ADT	<p>W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 definicje przeżycia wolnego od progresji choroby z badania <i>STAMPEDE-4</i>.</p> <p><b>PFS</b> definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji miejscowej lub</li> <li>• przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub</li> <li>• progresji przerzutów odległych lub</li> <li>• zgonu z powodu raka prostaty, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</li> </ul> <p><b>MPFS</b> definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowych przerzutów lub</li> <li>• progresji przerzutów już istniejących lub</li> <li>• zgonu.</li> </ul>
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b>		
ARCHES	ENZ+ADT vs ADT	Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.
ENZAMET		
STAMPEDE-2	ABI+ADT vs ADT	
LATITUDE		
TITAN	APA+ADT vs ADT	
STAMPEDE-4	RT+ADT vs ADT	
HORRAD		Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od daty diagnozy choroby za pomocą biopsji do wystąpienia zgonu.

### 3.6.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych *ARCHES*, *ENZAMET*, *LATITUDE*, *TITAN*, *STAMPEDE-2*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD* przeprowadzono za pomocą narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2). Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku.

Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla enzalutamidu tj. *ARCHES* i *ENZAMET* oceniono jako niskie. W badaniach dla komparatorów ryzyko to oceniono również jako niskie w przypadku badań *LATITUDE* i *TITAN* oraz jako umiarkowane w przypadku badań *STAMPEDE-2*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD*.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.





Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	ARCHES	ENZAMET	STAMPEDE-2	LATITUDE	TITAN	STAMPEDE-4	HORRAD
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	NIE <sup>11</sup>	TAK	n/d	n/d	TAK	TAK
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	NIE	n/d	n/d	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

<sup>11</sup> niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonał przeglądu postępów oraz wyników badania



Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	<i>ARCHES</i>	<i>ENZAMET</i>	<i>STAMPEDE-2</i>	<i>LATITUDE</i>	<i>TITAN</i>	<i>STAMPEDE-4</i>	<i>HORRAD</i>
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się pomiarów wyniku (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się analiz danych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólna ocena RoB		Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane

### 3.7. Ocena homogeniczności

Tabele zawierające charakterystyki wszystkich badań włączonych w III etapie wyszukiwania (podczas którego poszukiwano badań do przeprowadzenia NMA) przedstawiono w rozdziałach 11.6.

W raporcie metaanalizowano wyniki z 2 badań dla enzalutamidu tj. *ARCHES* i *ENZAMET*, które pozwoliły na bezpośrednie porównanie ENZ+ADT vs ADT. W celu przeprowadzenia porównań z pozostałymi komparatorami dla populacji LVD wykonano metaanalizę sieciową. W związku z faktem, iż autorzy badań nie przedstawili osobnej charakterystyki chorych z LVD, przeprowadzenie oceny homogeniczności dla wskazanej podgrupy nie było możliwe. Oceny homogeniczności przeprowadzono dla populacji całkowitej. Równocześnie należy zwrócić uwagę, że populacja LVD stanowi grupę chorych o zbliżonej charakterystyce w stosunku do rozległości przerzutów. Populację tę definiuje się jako chorych z chorobą przerzutową, która nie spełnia kryteriów choroby o dużej objętości według kryteriów *CHAARTED*<sup>12</sup>. W badaniu *HORRAD* nie wyodrębniono populacji LVD, jednakże opublikowano wyniki dla podgrupy chorych z <5 przerzutami. Biorąc pod uwagę definicję dużej objętości choroby wg kryteriów *CHAARTED* stwierdzono, że podgrupa chorych z <5 przerzutami z badania *HORRAD* jest zbliżona do populacji LVD i zostanie uwzględniona w NMA.

Homogeniczność badań w zakresie charakterystyki chorych włączanych do analizy oceniono jako umiarkowaną. Uwzględnione badania oceniono jako dość dobrze zbalansowane pod względem liczebności grup oraz wieku chorych. W badaniu *LATITUDE* odsetek chorych z wynikiem w skali ECOG=0 był niższy niż w przypadku pozostałych badań i wyniósł ok. 55% chorych, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. W pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali ECOG=0 stanowili od ok. 63% do ok. 87% chorych w grupie badanej oraz od ok. 66% do ok. 82% chorych w grupie kontrolnej. Większość badań była dobrze zbalansowana pod względem odsetka chorych z wynikiem w skali Gleasona  $\geq 8$ . Rozbieżność odnotowano w przypadku badania *LATITUDE*, w którym odsetek chorych z wynikiem w skali Gleasona  $\geq 8$  był znacznie wyższy niż w pozostałych badaniach i obejmował ponad 97% chorych w obu ramionach. W pozostałych badaniach chorzy z wynikiem w skali Gleasona  $\geq 8$  stanowili od ok. 60% do ok. 79% chorych w grupie badanej oraz od ok. 57% do ok. 80% chorych w grupie kontrolnej. W większości badań liczebność chorych z LVD w populacji całkowitej zawierała się w

<sup>12</sup> Dużą objętość choroby definiuje się zgodnie z kryteriami *CHAARTED* tj. jako obecność  $\geq 4$  przerzutów do kości (w tym  $\geq 1$  zlokalizowany poza kręgosłupem lub miednicą) i/lub obecność przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne. Przerzuty do węzłów chłonnych nie są uznawane jako przerzuty trzewne. Małą objętość choroby zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów *CHAARTED* [EAU 2023].

zakresie od ok. 38% do ok. 47% (grupa badana) oraz od ok. 35% do ok. 46% (grupa kontrolna), jedynie w badaniu *LATITUDE* małą objętość choroby zgłoszono jedynie u ok. 18% i ok. 22% chorych odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

Zaobserwowano również rozbieżności w odsetkach chorych poddanych uprzedniej terapii miejscowej, jednak mogą być one skutkiem odmiennych definicji „leczenia miejscowego” raka prostaty zastosowanych w poszczególnych badaniach. W sytuacji jeśli autorzy badania nie podali częstości leczenia miejscowego w wywiadzie, ale podali częstość wykonywania radioterapii lub kastracji chirurgicznej, wówczas częstość leczenia miejscowego przedstawiono jako sumę częstości ww. zabiegów. Leczenie docetakselem przed rozpoczęciem badania było niedozwolone w badaniach *LATITUDE*, *STAMPEDE-2*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD*. Jedynie badania *ARCHES*, *ENZAMET* i *TITAN* dopuszczały rekrutację chorych uprzednio stosujących terapię DOC, w ich przypadku odsetek chorych leczonych docetakselem zawierał się w zakresie ok. 10% do ok. 18%.

**Należy podkreślić, że w metaanalizach sieciowych dla populacji LVD opublikowanych w odnalezionych opracowaniach wtórnych uwzględniono te same badania dla ABI, APA, RT, które włączono do NMA wykonanej w ramach niniejszego raportu.**

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

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

Tabela 9.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *ARCHES*, *ENZAMET*, *TITAN*, *LATITUDE*, *STAMPEDE-2*, *STAMPEDE-4*, *HORRAD*

Cecha		Porównywane badania														
		ARCHES		ENZAMET		TITAN		LATITUDE		STAMPEDE-2		STAMPEDE-4		HORRAD		
Grupa		ENZ +ADT	PLC +ADT	ENZ +ADT	NSAA +ADT	APA +ADT	PLC +ADT	ABI +ADT	PLC +ADT	ABI +ADT	ADT	RT+ADT	ADT	RT+ADT	ADT	
Liczba chorych		574	576	563	562	525	527	597	602	501	502	1032	1029	216	216	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		70,0 (46; 92)	70,0 (42; 92)	69,2 (63; 75)	69,0 (64; 75)	69 (45; 94)	68 (43; 90)	68,0 (38; 89)	67,0 (33; 92)	67 (42; 85)	67 (39; 84)	68 (63; 73)	68 (63; 73)	67 (62; 71)	67 (61; 71)	
ECOG=0, n (%)		448 (78,0)	443 (76,9)	405 (71,9)	405 (72,1)	328 (62,5)	348 (66,0)	326 (54,6)	331 (55,0)	376 (75,0)	370 (73,7)	734 (71,1)	732 (71,1)	187 (86,6)	176 (81,5)	
Gleason ≥8, n (%)		386 (67,2)	373 (64,8)	335 (59,5)*	321 (57,1)*	351 (66,9)	358 (67,9)	584 (97,8)	586 (97,3)	366 (73,1)^^	374 (74,5)^^	810 (78,5)**	820 (79,7)**	142 (65,7)^	144 (66,7)^	
LVD, n (%)		220 (38,3)	203 (35,2)	262 (46,5)\$\$\$	261 (46,4)\$\$\$	200 (38,1)	192 (36,4)	110 (18,4)	133 (22,1)\$	222 (44,3)	204 (40,6)	410 (39,7)***	409 (39,7)***	89 (41,2)\$	71 (32,9)\$	
Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)		145 (25,3)	161 (28,0)	238 (42,3)	235 (41,8)	94 (17,9)	79 (15,0)	92 (15,4)	97 (16,1)	Kryterium kwalifikacji do badania obejmował brak wcześniejszego leczenia miejscowego.						Kryterium wykluczające z badania obejmowało stosowanie wcześniejszego leczenia.
Leczenie DOC w wywiadzie, n (%)		103 (17,9)	102 (17,7)	95 (16,9)	83 (14,8)	58 (11,0)	55 (10,4)	Kryterium wykluczające z badania obejmowało stosowanie chemioterapii.		W badaniu nie przedstawiono odsetka chorych, u których stosowano wcześniej DOC. Kryterium wykluczające z badania obejmowało wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty.						

Cecha	Porównywane badania							
	ARCHES	ENZAMET	TITAN	LATITUDE	STAMPEDE-2	STAMPEDE-4	HORRAD	
Definicja LVD	Małą objętość choroby zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów <i>CHAARTED</i> .							Przyjęto założenie, zgodnie z którym podgrupa chorych z <5 przerzutami do kości odpowiada populacji z LVD.
Metodyka	Randomizacja	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	Zaślepienie	Tak, podwójne	Brak	Tak, podwójne	Tak, podwójne	Brak	Brak	Brak
	Liczba ośrodków	202 ośrodki w 24 krajach	83 ośrodki w 6 krajach	260 ośrodków w 23 krajach	235 ośrodków w 34 krajach	117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii	117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii	28 ośrodków w Holandii
	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane
Punkty końcowe	Punkty końcowe uwzględnione w analizie i ich interpretację przedstawiono w rozdziale 3.6.4.							

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

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

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

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

^^wynik w skali Gleasona był nieznany u 4,0% chorych z grupy badanej i 2,0% chorych z grupy kontrolnej

^^^w celu leczenia objawów związanych z chorobą przerzutową u chorych dozwolone było zastosowanie jednego kursu paliatywnej radioterapii lub zabiegu chirurgicznego – radioterapię w wywiadzie zgłoszono u 3,4% chorych z grupy badanej i 4,6% chorych z grupy kontrolnej

§przyjęto założenie zgodnie, z którym wyniki z badania *HORRAD*, dla chorych z <5 przerzutami do kości odpowiadają populacji z małą objętością choroby

§§objętości choroby nie została określona u 0,2% chorych z grupy kontrolnej

§§§W publikacji Sweeney 2023 (DCO: 19.01.2022) wskazano, że liczba chorych z LVD wynosi 262 (46,5%) w grupie ENZ oraz 261 (46,4) w grupie NSAA+ADT. Z kolei w publikacji *Davis 2019* (DCO: 28.02.2019) wskazano, że liczba chorych z LVD wynosi 272 (48,3%) w grupie ENZ+ADT oraz 265 (47,2%) w grupie NSAA+ADT, przyczyna rozbieżności nie jest znana

## 3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Xtandi™] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.9);

### 3.8.1. Zasady ekstrakcji – porównanie bezpośrednie ENZ+ADT vs ADT

- ekstrahowano wyniki dla populacji docelowej tj. chorych HVD i LVD. Poglądowo zaprezentowano wyniki dla populacji całkowitej (TP). W przypadku rPFS i OS z badania *ARCHES* wyniki w pozostałych podgrupach zaprezentowano w załączniku 11.2
- w przypadku punktów końcowych wyrażonych jako *time-to-event* (OS, PFS, TPSA, TINAT, TSSE, TCR) ekstrahowano wyłącznie mediany oraz parametr HR.
- analizę końcową rPFS z badania *ARCHES* zaplanowano w momencie wystąpienia 262 zdarzeń. W 2021 roku w ramach analizy pierwotnej opublikowano wyniki analizy końcowej rPFS (DCO: 14.10.2018, publikacja *Armstrong 2021*). Z kolei ocenę końcowego OS zaplanowano w momencie wystąpienia 342 zgonów. Końcowe wyniki OS zostały przedstawione w publikacji *Armstrong 2022* dla DCO: 28.05.2021. W publikacji *Armstrong 2022* wyniki dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD) zostały przedstawione wyłącznie dla OS, pozostałe punkty końcowe dla rozważanych chorych zostały zaprezentowane w publikacji *Armstrong 2021*. Biorąc pod uwagę dostępność danych w powyższych źródłach w raporcie zaprezentowano wyniki dla **populacji docelowej** dla:
  - **końcowego OS** – publikacja *Armstrong 2022*, DCO: **28.05.2021**.
  - **końcowego rPFS** oraz pozostałych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (m.in. TINAT, TPSA, TSSE, TCR) – publikacja *Armstrong 2021*, DCO: **14.10.2018**.

W celach poglądowych zaprezentowano także wyniki skuteczności dla populacji ITT dla obydwu dostępnych dat odcięcia (w przypadku analizy przeżycia przedstawiono wyłącznie wyniki dla OS końcowego).

- w badaniu *ENZAMET* populacja całkowita obejmowała również chorych, u których zaplanowano jednocześnie stosowanie docetakselu na początku badania. Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną i *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi™*, stosowanie enzalutamidu jest zalecane wyłącznie w skojarzeniu z ADT. W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie docetakselem nie było


zaplanowane (ang. *no early docetaxel planned*). W celu zachowania przejrzystości opisów populacja *no early docetaxel planned* nazywana jest w dalszej części wynikowej jako populacja całkowita (TP). Należy zauważyć, że w przypadku populacji LVD i HVD również ekstrahowano wyniki dla chorych, u których leczenie docetakselem nie było zaplanowane;

- w ramach raportu metaanalizowano wyłącznie wyniki wyrażone jako *time-to-event*. Odstąpiono od metaanalizy zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia, a także najistotniejszy parametr uwzględniany w metaanalizie danych [Ter Veer 2019].
- metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia z badań *ARCHES* (DCO: 28.05.2021, analiza końcowa OS) oraz *ENZAMET* (DCO: 19.01.2022). Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono w 2 wariantach – podstawowym, który obejmował OS nieskorygowany o efekt *cross-over* z badania *ARCHES* oraz dodatkowym, który obejmował OS z korektą z badania *ARCHES*. Korekta OS miała na celu uwzględnienie efektu zmiany leczenia w ramieniu komparatora na ENZ. W badaniu *ARCHES* po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC+ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie PLC + ADT rozpoczęło leczenie ENZ. W związku z powyższym zmiana leczenia w ramieniu komparatora może zawyżać jego skuteczność.

W wariacie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS skorygowany o efekt *cross-over* z badania *ARCHES* tj. OS skorygowany o zmianę leczenia w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, że nie dysponowano wynikami HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji HVD i LVD w wariacie dodatkowym dla ww. populacji uwzględniono HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji całkowitej (0,57 (95% CI: 0,45; 0,70)).

- w przypadku oceny bezpieczeństwa enzalutamidu ekstrahowano wyniki dla populacji całkowitej, ponieważ nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla populacji LVD i HVD.
- nie ekstrahowano wyników dla analiz wrażliwości, za wyjątkiem analizy wrażliwości dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych z badania *ARCHES* (publikacja *Armstrong 2022*). Wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w załączniku 11.1.

### 3.8.2. Zasady ekstrakcji NMA

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

- w NMA uwzględniono 2 punkty końcowe, które są kluczowe w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowych tj. przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) oraz przeżycie całkowite (OS). W NMA uwzględniono wyniki dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia dla danego punktu końcowego. Data odcięcia danych dla OS nie zawsze była

zbieżna z datą odcięcia danych dla rPFS. Sytuacja ta mogła wynikać m.in. z faktu, iż autorzy analizy w pierwszej kolejności przeprowadzali analizę końcową dla rPFS, przy czym analiza końcowa OS była zaplanowana w dalszym etapie badania, po potwierdzeniu istotnej statystycznie przewagi interwencji badanej nad kontrolną w zakresie PFS. Szczegółowy wykaz źródeł danych dla każdego badania z podziałem na punkty końcowe zaprezentowano poniżej.

Badanie	Grupy badane	Źródło danych dla OS	Źródło danych dla rPFS
<i>ARCHES</i>	ENZ + ADT vs ADT	<i>Armstrong 2022</i> – analiza końcowa dla OS	<i>Armstrong 2019</i> – analiza końcowa dla PFS
<i>ENZAMET</i>	ENZ + ADT vs ADT	<i>Sweeney 2023</i> – aktualizacja analizy pierwotnej	Nie raportowano
<i>STAMPEDE-2</i>	ABI + ADT vs ADT	<i>Attard 2023</i> – analiza końcowa	<i>Hoyle 2019</i>
<i>LATITUDE</i>	ABI + ADT vs ADT	<i>Fizazi 2019</i> – analiza końcowa	<i>Fizazi 2019</i> – analiza końcowa
<i>TITAN</i>	APA + ADT vs ADT	<i>Chi 2021</i> – analiza końcowa dla OS	<i>Chi 2019</i> – analiza końcowa dla PFS
<i>STAMPEDE-4</i>	RT + ADT vs ADT	<i>Parker 2022</i> – analiza końcowa dla OS	<i>Parker 2018</i> – analiza śródkresowa
<i>HORRAD</i>	RT + ADT vs ADT	<i>Boevé 2019</i> – analiza końcowa	Nie raportowano

- ekstrahowano wyłącznie parametry HR, które stanowią dane wejściowe do NMA (odstąpiono od ekstrakcji median dla poszczególnych grup terapeutycznych, ponieważ nie stanowią one podstaw do porównań pośrednich);
- NMA dla OS przeprowadzono w 2 wariantach – podstawowym, który obejmował OS bez korekty z badania *ARCHES* oraz dodatkowym, który obejmował OS z korektą z badania *ARCHES*.
- w badaniach *STAMPEDE-4* mierzono: **FFS** – czas od randomizacji do progresji biochemicznej, progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty, **PFS** – czas od randomizacji do progresji miejscowej, progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty, **MPFS** – czas od randomizacji to wystąpienia nowych przerzutów, progresji istniejących przerzutów lub zgon z powodu raka prostaty. Definicja FFS nie może być traktowana jako równoważna z rPFS stosowanym w innych badaniach, dlatego wyniki FFS nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym w porównaniu pośrednim wykorzystano zarówno wyniki MPFS jak i PFS.
- w badaniu *STAMPEDE-2* podobnie jak w badaniu *STAMPEDE-4* mierzono FFS i PFS. Ze względu na fakt, że definicja FFS nie jest zbieżna z definicją rPFS w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie wyniki PFS. Chociaż protokół badania zakładał również



---

ocenę czasu MPFS w badaniu *STAMPEDE-2*, wyniki te nie zostały zaprezentowane dla rozpatrywanej populacji chorych;

- w przypadku OS z badania *STAMPEDE-2* (publikacja *Parker 2022*) uwzględniono HR bez dostosowania;
  - przyjęto założenie zgodnie, z którym wyniki z badania *HORRAD*, dla chorych z <5 przerzutami do kości odpowiadają populacji z małą objętością choroby;
  - ze względu na różne okresy obserwacji chorych w porównaniu pośrednim nie uwzględniono bezpieczeństwa tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
-

## 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

### 3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr **RD** obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru **OR** ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)<sup>13</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

#### Określenie istotności statystycznej oraz odstępstwa od obliczenia parametrów

- W przypadku braku wartości p-value w źródle danych istotność statystyczną dla różnicy między grupami określano na podstawie 95% przedziału ufności dla parametru względnego.
- W zależności od rodzaju parametru względnie interpretacja na podstawie 95% przedziału ufności może się różnić. Dla parametru **RD** brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika **RD** zawierał wartość 0 (zero). Dla parametru **HR** brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika **HR** zawierał wartość 1.

<sup>13</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. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

- Dla części punktów końcowych dot. skuteczności dla różnicy między grupami autorzy publikacji nie wskazali parametru względnego z 95% przedziałem ufności, ponieważ dany punkt końcowy nie był testowany statystycznie. W tym przypadku samodzielnie obliczono parametry względne takie jak OR i RD, ale jednocześnie odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie oraz obliczania NNHT/NNT. W tym przypadku parametry względne zostały przedstawione poglądowo. Taka sytuacja miała miejsce dla następujących punktów końcowych dot. skuteczności:
  - odpowiedź PSA w populacjach LVD i HVD;
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w populacjach LVD i HVD
  - składowe odpowiedzi na leczenie, w tym CR, PR, SD, PD, odpowiedź niemożliwa do oceny dla populacji TP;
  - częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia w populacjach LVD i HVD;
  - częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia w populacji TP.
- Dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii autorzy nie obliczali parametrów względnych i nie interpretowali istotności statystycznej dla różnicy między grupami. W tym przypadku samodzielnie obliczono parametry RD, OR i NNH/NNT oraz określono istotność statystyczną.
- W przypadku oceny bezpieczeństwa gdy czas leczenia między grupami znacznie się różnił odstąpiono od obliczenia parametrów RD, OR i NNHT/NNT. W tym przypadku, prezentowano częstość występowania zdarzeń wyrażoną w postaci pacjentolat, o ile takie dane zostały opublikowane,.

### Metaanaliza wyników

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 10.**

**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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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
Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat	Nie obliczany, podany w badaniu	Parametr, który uwzględnia zarówno liczbę chorych w badaniu jak i czas ekspozycji na leczenie. Liczba zdarzeń obserwowanych przez określony czas u określonej liczby chorych.

### 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 analizowanego okresu obserwacji.

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

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

---

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

W analizie przedstawiono również częstość zdarzeń skorygowaną o ekspozycję na lek wyrażoną w postaci pacjentolat (zdarzenia/100 pacjentolat). Parametr ten uwzględnia zarówno liczbę chorych w badaniu jak i czas uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego wyniosła 8,0 zdarzeń/100 pacjentolat. Oznacza to, iż 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 100 chorych w czasie 1 roku ekspozycji na lek lub 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 50 chorych w czasie 2 lat ekspozycji na lek.

### 3.9.2. NMA

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

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

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

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

$H_i$  – zdanie deklaruje słusność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie

w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

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

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

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

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej ENZ z komparatorami w mHSCP włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej charakterystyce w Załączniku (Rozdział 11.6 oraz Rozdziały 3.6.3 i 3.6.5).

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS).

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

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

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

### 4.1. Przeżycie całkowite

#### 4.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia z badań *ARCHES* (DCO: 28.05.2021, analiza końcowa OS) oraz *ENZAMET* (DCO: 19.01.2022).

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *ENZAMET* wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka zgonu o **43%** (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka zgonu o **33%** (HR=0,67; 95% CI: 0,55; 0,81) u chorych **HVD**.

W wariancie dodatkowym metaanalizy OS z badań *ARCHES* i *ENZAMET* uwzględniono OS z badania *ARCHES*, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora. W badaniu *ARCHES* po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC+ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie PLC + ADT rozpoczęło leczenie ENZ. W związku z powyższym zmiana leczenia w ramieniu komparatora może zawyżać jego skuteczność. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach LVD i HVD. W wariancie dodatkowym w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka zgonu o **44%** (HR=0,56; 95% CI: 0,46; 0,67) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka zgonu o **40%** (HR=0,60; 95% CI: 0,50; 0,72) u chorych **HVD**.

Korzyść kliniczna obserwowana w pozostałych analizowanych podgrupach była spójna z wynikami dla populacji całkowitej. Wyniki dla dodatkowych podgrup zaprezentowano w Załączniku 11.2.

Wykresy *forest-plot* dla przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano w Załączniku 1.1.1.



Tabela 11.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *ARCHES* i *ENZAMET* – wariant podstawowy metaanalizy

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (49,7; n/o)	576	0,66 (0,53; 0,81)	TAK; p<0,001
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	310	b/d	312	0,60 (0,47; 0,78)	TAK
<i>Metaanaliza badań ARCHES i ENZAMET</i>				884		888	0,63 (0,54; 0,75)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	LVD	n/o (b/d)	220	n/o (b/d)	203	0,66 (0,43; 1,03)	NIE
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	189	b/d	190	0,51 (0,35; 0,75)	TAK
<i>Metaanaliza badań ARCHES i ENZAMET</i>				409		393	<b>0,57 (0,42; 0,77)</b>	<b>TAK</b>
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	HVD	n/o (b/d)	354	45,9 (b/d)	373	0,66 (0,52; 0,83)	TAK
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	121	b/d	122	0,69 (0,49; 0,97)	TAK
<i>Metaanaliza badań ARCHES i ENZAMET</i>				475		495	<b>0,67 (0,55; 0,81)</b>	<b>TAK</b>

Tabela 12.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *ARCHES* i *ENZAMET* – wariant dodatkowy metaanalizy

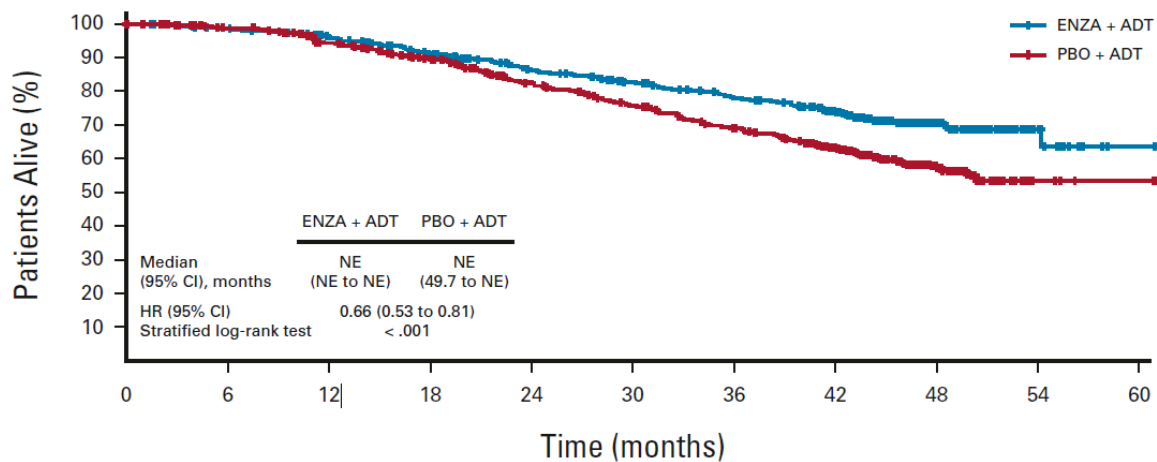
Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS <sup>14</sup> [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	47,7 (43,3; n/o)	576	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	310	b/d	312	0,60 (0,47; 0,78)	TAK
Metaanaliza badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i>				884		888	0,58 (0,49; 0,69)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	LVD	n/o (b/d)	220	n/o (b/d)	203	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	189	b/d	190	0,51 (0,35; 0,75)	TAK
Metaanaliza badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i>				409		393	<b>0,56 (0,46; 0,67)</b>	TAK

<sup>14</sup> W wariacie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS nieskorygowany o efekt *cross-over* z badania *ARCHES* tj. OS skorygowany o zmianę leczenia w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, że nie dysponowano wynikami HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji HVD i LVD w wariacie dodatkowym dla ww. populacji uwzględniono HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji całkowitej (0,57 (95% CI: 0,45; 0,70)).

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	HVD	n/o (b/d)	354	45,9 (b/d)	373	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
<i>ENZAMET (Sweeney 2023)</i>	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	121	b/d	122	0,69 (0,49; 0,97)	TAK
<i>Metaanaliza badań ARCHES I ENZAMET</i>					475		495	<b>0,60 (0,50; 0,72)</b>

Rysunek 6.

Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego OS na podstawie badania *ARCHES*, populacja TP, DCO: 28.05.2021



No. at risk:

ENZA + ADT	574	568	559	551	535	516	498	479	457	445	427	412	396	384	316	204	120	49	17	3	1
PBO + ADT	576	564	548	539	511	489	468	435	404	385	363	338	322	301	232	154	80	26	4	1	1

Źródło: *Armstrong 2022*

## 4.2. Radiologiczna progresja choroby lub zgon

### 4.2.1. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu

Kończącą analizę pierwszorzędnego punktu końcowego rPFS w badaniu *ARCHES* przeprowadzono dla daty odcięcia 14.10.2018 r. W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia **rPFS wg BICR** w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W badaniu obserwowano:

- redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o **75%** (HR=0,25; 95%CI: 0,14; 0,46) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o **57%** (HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,57) u chorych **HVD**.

Dla dłużej daty odcięcia (DCO: 28.05.2021 r.) zaprezentowano wyniki dla **rPFS wg IA** dla populacji całkowitej (TP). W dłuższym horyzoncie czasowym również obserwowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzenia rPFS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,63; 95% CI: 0,52; 0,76). Mediana czasu przeżycia była o ok. 10 mies. dłuższa w grupie ENZ+ADT vs ADT (49,8 vs 38,9 mies.).

Istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS w zakresie od 48% do 81% obserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, region geograficzny, stan sprawności ECOG, wynik Gleasona, lokalizację choroby, poziom PSA, wcześniejsze stosowanie docetakselu i wcześniejsze stosowanie ADT. Wyniki dla dodatkowych podgrup zaprezentowano w Załączniku 11.2.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

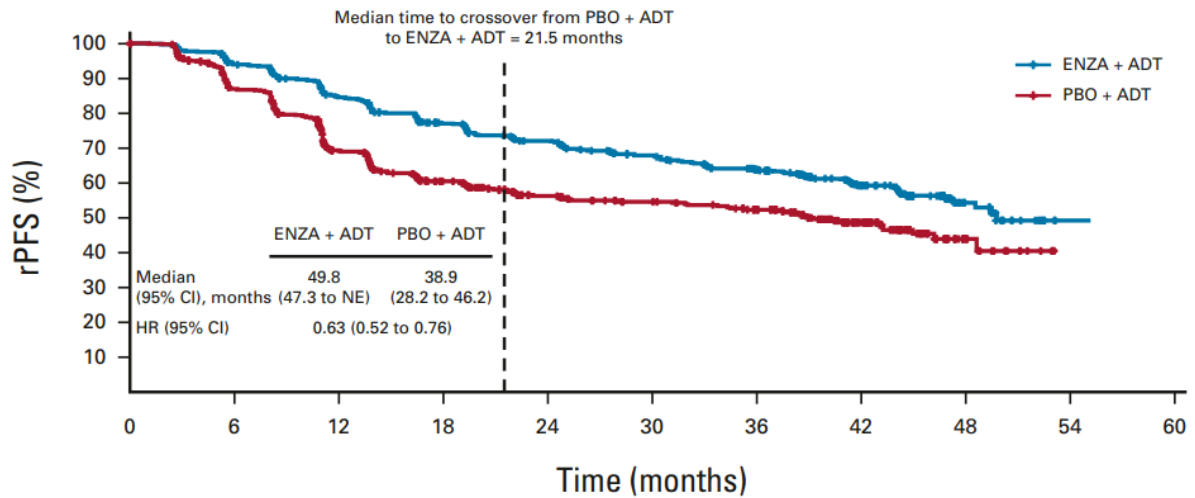
Tabela 13.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
rPFS wg IA [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	49,8 (47,3; n/o)	574	38,9 (28,2; 46,2)	576	0,63 (0,52; 0,76)	TAK
rPFS wg BICR [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	TP	n/o (n/o; n/o)	574	19,0 (16,6; 22,2)	576	0,39 (0,30; 0,50)	TAK; p<0,001
		LVD	b/d	220	b/d	203	0,25 (0,14; 0,46)	TAK
		HVD	b/d	354	b/d	373	0,43 (0,33; 0,57)	TAK

Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego rPFS na podstawie badania ARCHES, populacja TP, DCO: 28.05.2021



No. at risk:

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

Źródło: Armstrong 2022

### 4.3. Kliniczna progresja choroby lub zgon

#### 4.3.1. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu

W badaniu *ENZAMET* nie oceniano radiologicznej progresji choroby, przy czym kluczowy drugorzędowy punkt końcowy stanowiła progresja kliniczna.

Wyniki dla cPFS dla chorych wyodrębnionych ze względu na objętość choroby obejmują datę odcięcia 28.02.2019 r. W populacji LVD i HVD zaobserwowano istotną statystycznie przewagę ENZ+ADT vs ADT, o czym świadczy:

- redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,18; 0,42) u chorych **LVD**;
- redukcja ryzyka progresji klinicznej lub zgonu o 62% (HR=0,38; 95% CI: 0,27; 0,55) u chorych **HVD**.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 19.01.2022 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wykazała na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do progresji klinicznej lub zgonu w porównaniu z ADT (HR=0,40; 95% CI: 0,32; 0,50).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**

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

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana	N	Mediana	N		
cPFS [mies.]								
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022	TP	b/d	310	b/d	312	0,40 (0,32; 0,50)	TAK
cPFS [mies.]								
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	34 mies. DCO: 28.02.2019	TP	b/d	309	b/d	313	0,34 (0,26; 0,44)	TAK
		LVD	b/d	195	b/d	195	0,28 (0,18; 0,42)	TAK
		HVD	b/d	114	b/d	118	0,38 (0,27; 0,55)	TAK



## 4.4. Progresja PSA

### 4.4.1. Czas do progresji PSA

Czas do progresji PSA dla populacji LVD i HVD przedstawiono w publikacji *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka progresji PSA o **92%** (HR=0,08; 95%CI: 0,03; 0,20) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka progresji PSA o **78%** (HR=0,22; 95% CI: 0,16; 0,32) u chorych **HVD**.

Dla dłuższej daty odcięcia z badań *ARCHES* (DCO: 28.05.2021 r.) i *ENZAMET* (DCO: 19.01.2022 r.) możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dla progresji PSA w populacji całkowitej. Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *ENZAMET* wykazała istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji PSA w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,34; 95% CI: 0,24; 0,47) – populacja TP.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Czas do progresji PSA na podstawie badania *ARCHES* i *ENZAMET*

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TPSA [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	16,8 (14,8; 34,0)	576	0,28 (0,22; 0,35)	TAK
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	68 mies. DCO: 19.01.2022		b/d	310	b/d	312	0,40 (0,32; 0,49)	TAK
<i>Metaanaliza badań ARCHES i ENZAMET</i>				884		888	0,34 (0,24; 0,47)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	TP	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (16,6; n/o)	576	0,19 (0,13; 0,26)	TAK
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)		LVD	b/d	220	b/d	203	0,08 (0,03; 0,20)	TAK
		HVD	b/d	354	b/d	373	0,22 (0,16; 0,32)	TAK

Metaanalizę badań *ARCHES* i *ENZAMET* przeprowadzono dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia wyników z badania *ARCHES*

## 4.5. Odpowiedź PSA

### 4.5.1. Częstość występowania odpowiedzi PSA

W badaniu *ARCHES* przeprowadzono analizę częstość występowania niewykrywalnego poziomu PSA (<0,2 ng/ml) u chorych z wykrywalnym poziomem PSA (≥0,2 ng/ml) na początku badania. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pomiarów PSA wykonane przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.

Dla analizy pierwotnej (14.10.2018 r.) w populacji całkowitej niewykrywalny poziom PSA występował częściej w grupie badanej niż kontrolnej (68,1% vs 17,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy ENZ+ADT.

W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla porównania ENZ+ADT vs ADT w populacji docelowej (chorzy **LVD** i **HVD**). Autorzy przedstawili wartość parametr RD bez 95% CI dla częstości występowania PSA, który wskazuje na korzyść grupy ENZ+ADT vs ADT zarówno u chorych LVD (RD=0,484) jak i HVD (RD=0,507).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania ARCHES**

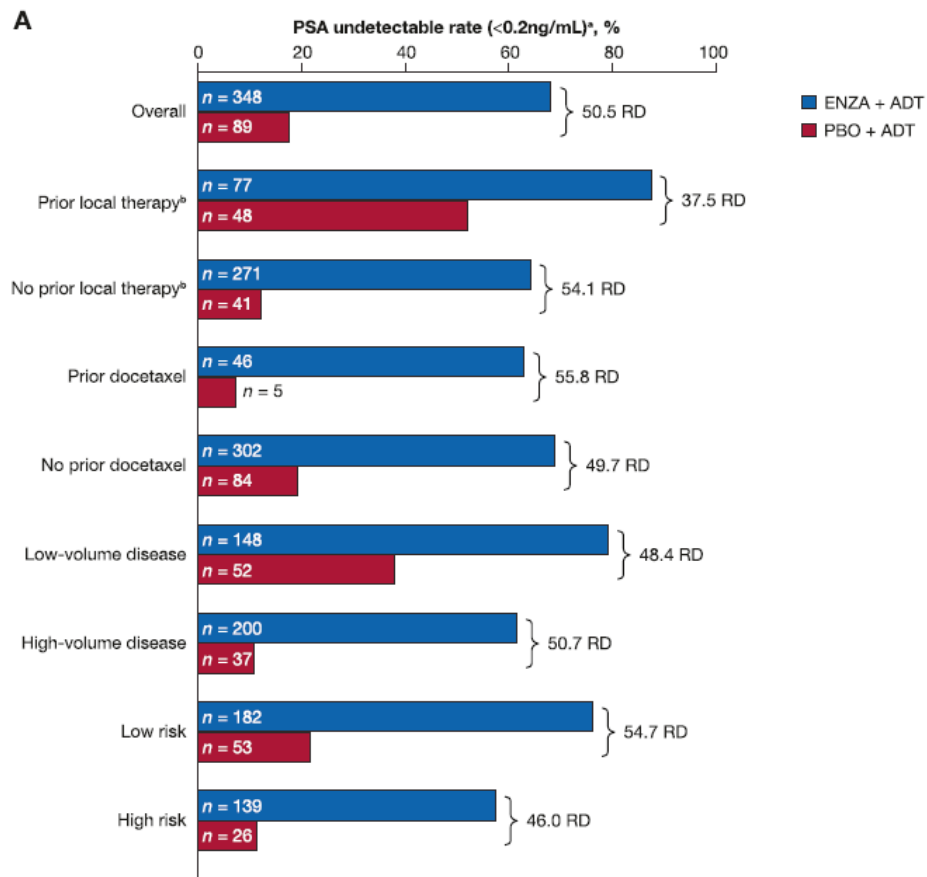
Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź PSA – redukcja wartości do poziomu niewykrywalnego (<0,2 ng/ml)									
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	TP	348 (68,1)	511	89 (17,6)	506	10,00 (7,45; 13,43)	0,51 (0,45; 0,56)	TAK; p<0,001
ARCHES (Azad 2021)		LVD	148 (b/d)	b/d	52 (b/d)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia**	0,484	Nie testowano
		HVD	200 (b/d)	b/d	37 (b/d)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia**	0,507	Nie testowano

\*W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla subpopulacji LVD i HVD (za wyjątkiem kluczowego drugorzędowego PK – odpowiedzi PSA w populacji ITT).

\*\*Autorzy nie podali informacji u ilu chorych w subpopulacjach HVD i LVD oceniano odpowiedź PSA. Ocenę odpowiedzi PSA przeprowadzono bowiem wyłącznie u chorych z wykrywalnym poziomem PSA ( $\geq 0,2$  ng/ml) na początku badania. Odsetki chorych z odpowiedzią PSA zostały zaprezentowane na Rysunek 8. Odstąpiono do odczytywania wartości % z wykresu ze względu na ryzyko błędnego odczytu.

Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania ARCHES, DCO: 14.10.2018



Źródło: Azad 2021

## 4.6. Odpowiedź na leczenie wg RECIST

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

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

### 4.6.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *ARCHES* (dla daty odcięcia: 14.10.2018 r.) ORR w populacji całkowitej (TP) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (83,1% vs 63,7%). Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 36,7% chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 23,1% chorych w ADT. Z kolei odpowiedź częściową (PR) stwierdzono u 46,3% chorych w grupie ENZ+ADT i 40,7% chorych w grupie ADT. W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi, parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

Dla populacji docelowej (chorzy **LVD** i **HVD**) przedstawiono wartość parametru RD dla punktu końcowego ORR, ale nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego dla różnicy między grupami terapeutycznymi. Należy zauważyć, że wartość parametru RD wskazuje na korzyść grupy ENZ+ADT vs ADT zarówno u chorych LVD (RD=0,211) jak i HVD (RD=0,186).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.  
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	ORR	Całkowita	147 (83,1)	177	116 (63,7)	182	2,79 (1,70; 4,58)	0,19 (0,10; 0,28)	TAK; p<0,001 <sup>^</sup>
			LVD	51 (b/d)	b/d	33 (b/d)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia***	0,211 <sup>^</sup>	Nie testowano
			HVD	96 (b/d)	b/d	83 (b/d)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia***	0,186 <sup>^</sup>	Nie testowano
ARCHES (Armstrong 2019)		CR	Całkowita	65 (36,7)	177	42 (23,1)	182	1,93 (1,22; 3,07)	0,14 (0,04; 0,23)	Nie testowano
		PR		82 (46,3)	177	74 (40,7)	182	1,26 (0,83; 1,91)	0,06 (-0,05; 0,16)	Nie testowano
		SD		17 (9,6)	177	43 (23,6)	182	0,34 (0,19; 0,63)	-0,14 (-0,22; -0,06)	Nie testowano
		PD		7 (4,0)	177	9 (4,9)	182	0,79 (0,29; 2,17)	-0,01 (-0,05; 0,03)	Nie testowano
		Nieemożliwa do oceny**		6 (3,4)	177	14 (7,7)	182	0,42 (0,16; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,004)	Nie testowano

\*W publikacjach nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi oraz ORR dla subpopulacji LVD i HVD (za wyjątkiem kluczowego drugorzędowego PK – odpowiedzi ORR w populacji ITT). Jeśli autorzy nie podali informacji o istotności statystycznej parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

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

\*\*\*Autorzy nie podali informacji u ilu chorych w subpopulacjach HVD i LVD oceniano ORR. Ocenę ORR przeprowadzano bowiem wyłącznie u chorych z mierzalnymi zmianami

---

w obrębie tkanek miękkich. Odsetki chorych z odpowiedzią PSA zostały zaprezentowano na Rysunek 9. Odstąpiono do odczytywania wartości % z wykresu ze względu na ryzyko błędnego odczytu.

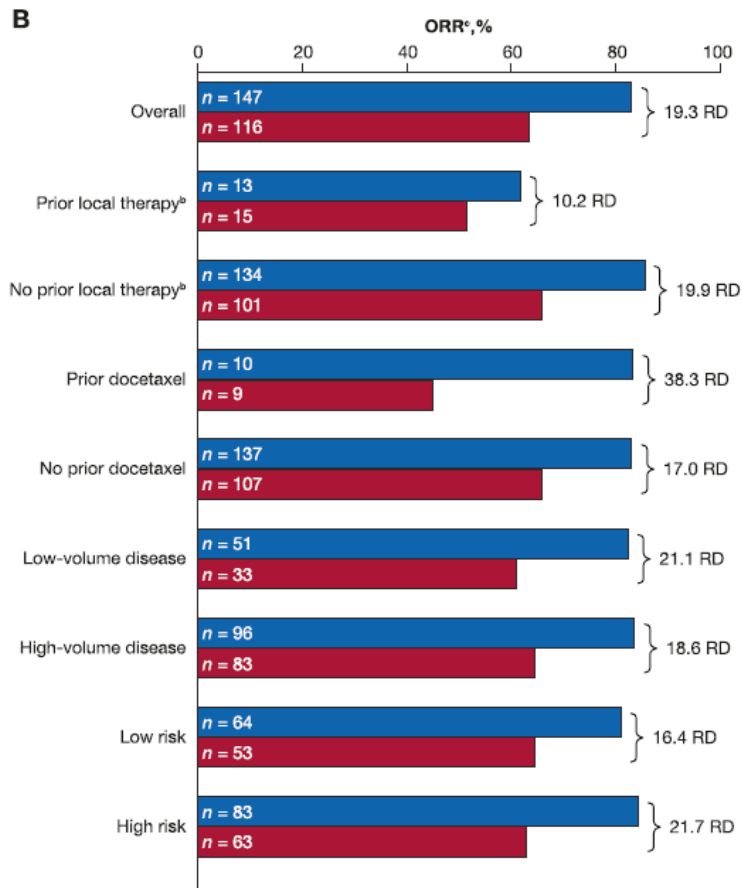
^Informacja wskazana przez autorów badania

---



Rysunek 9.

Częstość występowania ORR na podstawie badania ARCHES, DCO: 14.10.2018



Źródło: Azad 2021

## 4.7. Pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego

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

Wyniki z badania *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (TINAT) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego o **61%** (HR=0,39; 95%CI: 0,18; 0,82) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego o **73%** (HR=0,27; 95%CI: 0,18; 0,40) u chorych **HVD**.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego w porównaniu z ADT (HR=0,38; 95% CI: 0,31; 0,48). Mediana czasu TINAT nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 40,5 miesiąca.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 18.

Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TINAT [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	Całkowita	n/o (n/o; n/o)	574	40,5 (26,3; n/o)	576	0,38 (0,31; 0,48)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Całkowita	30,2 (n/o; n/o)	574	n/o (21,1; n/o)	576	0,28 (0,20; 0,40)	TAK; p<0,001
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)		LVD	b/d	220	b/d	203	0,39 (0,18; 0,82)	TAK
		HVD	b/d	354	b/d	373	0,27 (0,18; 0,40)	TAK

## 4.8. Zdarzenia związane z układem kostnym

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

Wyniki z badania *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSSE) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym o **75%** (HR=0,25; 95%CI: 0,07; 0,91) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym o **41%** (HR=0,59; 95%CI: 0,37; 0,95) u chorych **HVD**.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu z ADT (HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48)). Mediana TSSE nie została osiągnięta w żadnej grupie.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.

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

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TSSE [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (n/o; n/o)	576	0,49 (0,37; 0,65)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	TP	n/o (n/o; n/o)	574	n/o (n/o; n/o)	576	0,52 (0,33; 0,80)	TAK; p=0,0026
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)		LVD	b/d	220	b/d	203	0,25 (0,07; 0,91)	TAK
		HVD	b/d	354	b/d	373	0,59 (0,37; 0,95)	TAK

## 4.9. Oporność na kastrację

### 4.9.1. Czas do wystąpienia oporności na kastrację

Wyniki z badania *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia oporności na kastrację (TCR) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka wystąpienia oporności na kastrację o **82%** (HR=0,18; 95%CI: 0,10; 0,32) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka wystąpienia oporności na kastrację o **68%** (HR=0,32; 95%CI: 0,24; 0,41) u chorych **HVD**.

Wyniki dla dłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. zaprezentowano jedynie dla populacji całkowitej. Wartość parametru HR wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu ENZ+ADT w zakresie opóźnienia TSSE w porównaniu z ADT (HR=0,39; 95% CI: 0,33; 0,47). Mediana TSSE nie została osiągnięta w grupie ENZ+ADT, a w grupie ADT wyniosła 14,0 mies.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Czas do wystąpienia oporności na kastrację na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
TCR [mies.]								
<i>ARCHE</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	n/o (49,5; n/o)	574	14,0 (13,1; 16,6)	576	0,39 (0,33; 0,47)	TAK
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	TP	n/o (n/o; n/o)	574	13,8 (11,3; 16,8)	576	0,28 (0,22; 0,36)	TAK p<0,001
<i>ARCHES</i> (Azad 2021)		LVD	b/d	220	b/d	203	0,18 (0,10; 0,32)	TAK
		HVD	b/d	354	b/d	373	0,32 (0,24; 0,41)	TAK

## 4.10. Jakość życia związana ze zdrowiem

### 4.10.1. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P

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

Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako redukcję wyniku ogólnego o  $\geq 10$  pkt. w porównaniu z wartością początkową. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia. Dla najdłuższej daty odcięcia (28.05.2021 r.) obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia w grupie ENZ+ADT oraz ADT wg kwestionariusza FACT-P, która wyniosła 11,3 miesiąca w grupie ENZ+ADT oraz 11,1 miesiąca w grupie PLC+ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,92; 95% CI: 0,80; 1,07)

Autorzy nie przedstawili wyników dla chorych LVD i HVD w odniesieniu do pogorszenia jakości życia wg FACT-P.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



Tabela 21.

Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Populacja	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P* [mies.]								
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	11,6 (11,1; 14,1)	574	11,1 (8,8; 13,8)	576	0,92 (0,80; 1,07)	NIE
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019, Iguchi 2021)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018		11,3 (11,0; 13,8)	574	11,1 (8,5; 13,8)	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE p=0,6548

\*pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako redukcję wyniku ogólnego o  $\geq 10$  pkt. w porównaniu z wartością początkową

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

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania *ARCHES* skojarzenie ENZ z ADT nie ma istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Dla najdłuższej daty odcięcia tj. 28.05.2021 r. różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (HR=0,88; 95% CI: 0,73; 1,05).

Autorzy nie przedstawili wyników dla chorych LVD i HVD w odniesieniu do czasu do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

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

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Populacja	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25* [mies.]								
<i>ARCHES</i> ( <i>Armstrong 2022</i> )	44,6 mies. DCO: 28.05.2021	TP	33,4 (24,8; 44,2)	574	19,6 (16,7; 27,2)	576	0,88 (0,73; 1,05)	NIE
<i>ARCHES</i> ( <i>Armstrong 2019, Iguchi 2021</i> )	14,4 mies. DCO: 14.10.2018		n/o (19,4; n/o)	574	16,8 (14,1; n/o)	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE p=0,2162

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

### 4.10.3. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia

W badaniu *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. oceniano czas do pierwszego pogorszenia wyniku według kilku skali, w tym:

- EORTC QLQ-PR25;
- FACT-P;
- BPI-SF;
- EQ-5D-5L.

W ramach czasu do pierwszego pogorszenia wyniku oceniano:

- czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (**TTFD**) wyniku, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o  $\geq 1$  wartość progową określoną jako MCID w porównaniu z wartością początkową;
- czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia (**TTFCD**) wyniku zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku o  $\geq 1$  wartość progową określoną jako MCID w porównaniu z wartością początkową i potwierdzone podczas kolejnej, następującej wizyty w badaniu.

Czas do pierwszego pogorszenia wyniku analizowano w populacji TP, HVD i LVD.

W populacji **LVD** istotną statystycznie różnicę między grupami ENZ+ADT vs ADT na korzyść ENZ+ADT odnotowano dla mediany **TTFD** w przypadku:

- podskali dla raka prostaty wg FACT-P;
- podskali wskaźnika wyników badań wg FACT-P;
- całkowitego wyniku w skali FACT-P;

W populacji **LVD** w przypadku mediany **TTFCD** istotną statystycznie dłuższą medianę w grupie ENZ+ADT vs ADT odnotowano dla podskali aktywności fizycznej wg EORTC QLQ-PR25.

Dla populacji **HVD** istotną statystycznie różnicę między grupami ENZ+ADT vs ADT na korzyść ENZ+ADT odnotowano dla mediany **TTFD** w przypadku:

- podskali samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACT-P;
- całkowitego wynik w skali FACT-P;
- podskali nasilenia bólu wg BPI-SF;
- całkowitego wyniku wg EQ-VAS.

---

W przypadku mediany **TTFCD** istotną statystycznie dłuższą medianę w grupie ENZ+ADT vs ADT odnotowano w przypadku:

- podskali samopoczucia społecznego/rodzinnego wg FACT-P;
- podskali zaawansowanego indeksu objawów prostaty wg FACT-P;
- całkowitego wynik w skali FACT-G;
- całkowitego wynik w skali FACT-P;
- podskali najgorszego ból wg BPI-SF;
- całkowitego wyniku wg EQ-VAS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

Tabela 23.

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

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]									
<i>ARCHES</i> (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	TP	n/o	574	16,76	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE; p=0,2
			HVD	n/o	354	16,76	373	0,79 (0,61; 1,02)	NIE; p=0,076
			LVD	n/o	220	19,25	203	1,05 (0,75; 1,45)	NIE; p=0,8
		Objawy ze strony układu moczowego	TP	20,47	574	16,76	576	0,83 (0,69; 1,02)	NIE; p=0,071
			HVD	20,47	354	16,79	373	0,81 (0,63; 1,04)	NIE; p=0,099
			LVD	19,22	220	16,69	203	0,89 (0,65; 1,22)	NIE; p=0,5
		Objawy/funkcjonowanie jelit	TP	13,90	574	11,10	576	0,86 (0,72; 1,03)	NIE; p=0,10
			HVD	13,93	354	11,14	373	0,93 (0,74; 1,16)	NIE; p=0,5
			LVD	13,86	220	10,97	203	0,75 (0,57; 1,00)	NIE; p=0,052
		Objawy związane z leczeniem	TP	8,31	574	8,31	576	0,98 (0,84; 1,15)	NIE; p=0,8
			HVD	8,31	354	8,31	373	0,93 (0,76; 1,14)	NIE; p=0,5
			LVD	8,18	220	6,01	203	1,06 (0,82; 1,37)	NIE; p=0,7
		Funkcjonowanie seksualne	TP	8,31	574	8,31	576	0,87 (0,57; 1,33)	NIE; p=0,5
			HVD	8,41	354	11,07	373	0,90 (0,51; 1,60)	NIE; p=0,7
			LVD	5,75	220	8,31	203	0,90 (0,48; 1,67)	NIE; p=0,7
		Aktywność seksualna	TP	n/o	574	n/o	576	1,11 (0,85; 1,45)	NIE; p=0,4
			HVD	n/o	354	n/o	373	0,88 (0,62; 1,26)	NIE; p=0,5

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,50 (0,99; 2,27)	NIE; p=0,051
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu	TP	n/o	574	n/o	576	1,03 (0,69; 1,55)	NIE; p=0,9
			HVD	19,38	354	n/o	373	1,00 (0,58; 1,72)	NIE; p=1,0
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,05 (0,58; 1,91)	NIE; p=0,9
<b>Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku EORTC QLQ-PR25 [mies.]</b>									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	TP	n/o	574	22,11	576	0,86 (0,67; 1,11)	NIE; p=0,2
			HVD	n/o	354	19,38	373	0,78 (0,57; 1,06)	NIE; p=0,12
			LVD	n/o	220	n/o	203	0,99 (0,65; 1,51)	NIE; p=1,0
		Objawy ze strony układu moczowego	TP	n/o	574	22,11	576	0,91 (0,71; 1,16)	NIE; p=0,5
			HVD	n/o	354	22,11	373	0,78 (0,57; 1,06)	NIE; p=0,11
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,21 (0,80; 1,81)	NIE; p=0,4
		Objawy/funkcjonowanie jelit	TP	19,45	574	16,79	576	0,80 (0,65; 0,99)	<b>TAK; p=0,044</b>
			HVD	19,45	354	16,79	373	0,84 (0,64; 1,11)	NIE; p=0,2
			LVD	22,31	220	16,79	203	0,72 (0,51; 1,03)	NIE; p=0,071
		Objawy związane z leczeniem	TP	13,86	574	13,86	576	0,98 (0,82; 1,17)	NIE; p=0,8
			HVD	16,20	354	13,80	373	0,91 (0,72; 1,14)	NIE; p=0,4
			LVD	13,40	220	13,93	203	1,09 (0,82; 1,46)	NIE; p=0,5
Funkcjonowanie seksualne	TP	13,44	574	11,27	576	0,96 (0,60; 1,56)	NIE; p=0,9		
	HVD	13,44	354	13,77	373	1,02 (0,54; 1,92)	NIE; p=1,0		
	LVD	11,30	220	11,10	203	0,90 (0,44; 1,82)	NIE; p=0,8		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
		Aktywność seksualna	TP	n/o	574	n/o	576	1,07 (0,80; 1,45)	NIE; p=0,6
			HVD	n/o	354	n/o	373	0,78 (0,52; 1,18)	NIE; p=0,2
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,58 (1,01; 2,47)	<b>TAK; p=0,045</b>
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu	TP	n/o	574	n/o	576	1,52 (0,92; 2,53)	NIE; p=0,10
			HVD	19,38	354	n/o	373	1,51 (0,79; 2,89)	NIE; p=0,2
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,43 (0,65; 3,11)	NIE; p=0,4
<b>Czas do pierwszego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]</b>									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Samopoczucie fizyczne	TP	11,10	574	11,20	576	1,08 (0,91; 1,28)	NIE; p=0,4
			HVD	11,17	354	11,20	373	0,99 (0,80; 1,23)	NIE; p=0,9
			LVD	11,07	220	13,70	203	1,22 (0,92; 1,61)	NIE; p=0,17
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	TP	11,01	574	8,61	576	0,92 (0,78; 1,08)	NIE; p=0,3
			HVD	11,07	354	8,38	373	0,82 (0,67; 1,00)	NIE; p=0,055
			LVD	8,44	220	11,04	203	1,12 (0,85; 1,46)	NIE; p=0,4
		Samopoczucie emocjonalne	TP	14,09	574	13,83	576	0,94 (0,78; 1,13)	NIE; p=0,5
			HVD	16,59	354	13,83	373	0,92 (0,73; 1,16)	NIE; p=0,5
			LVD	13,86	220	13,83	203	0,97 (0,72; 1,31)	NIE; p=0,8
		Samopoczucie społeczne/rodzinne	TP	13,80	574	8,54	576	0,84 (0,71; 1,01)	NIE; p=0,058
			HVD	13,86	354	8,51	373	0,79 (0,63; 0,98)	<b>TAK; p=0,035</b>
			LVD	11,17	220	8,54	203	0,95 (0,71; 1,26)	NIE; p=0,7
		Podskala dla raka prostaty	TP	8,31	574	8,34	576	1,08 (0,92; 1,26)	NIE; p=0,3



Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
			HVD	10,97	354	8,34	373	0,94 (0,77; 1,15)	NIE; p=0,5
			LVD	5,55	220	8,44	203	1,38 (1,07; 1,78)	<b>TAK; p=0,013</b>
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	TP	8,51	574	8,38	576	0,94 (0,80; 1,10)	NIE; p=0,4
			HVD	11,04	354	8,31	373	0,84 (0,69; 1,02)	NIE; p=0,080
		LVD	8,34	220	11,04	203	1,15 (0,88; 1,49)	NIE; p=0,3	
			Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	TP	12,25	574	11,10	576	0,96 (0,81; 1,14)
		HVD		13,73	354	11,07	373	0,87 (0,70; 1,08)	NIE; p=0,2
		LVD		11,07	220	13,83	203	1,14 (0,86; 1,51)	NIE; p=0,4
		Wskaźnik wyników badań	TP	11,50	574	13,86	576	1,10 (0,92; 1,31)	NIE; p=0,3
			HVD	13,83	354	11,14	373	0,92 (0,74; 1,15)	NIE; p=0,5
			LVD	11,07	220	16,62	203	1,46 (1,09; 1,95)	<b>TAK; p=0,011</b>
		Całkowity wynik w skali FACT-G	TP	11,07	574	8,51	576	0,91 (0,77; 1,07)	NIE; p=0,2
			HVD	11,10	354	8,61	373	0,85 (0,69; 1,04)	NIE; p=0,12
			LVD	8,84	220	8,34	203	1,01 (0,77; 1,32)	NIE; p=1,0
		Całkowity wynik w skali FACT-P	TP	11,30	574	11,07	576	0,96 (0,81; 1,14)	NIE; p=0,7
			HVD	11,40	354	8,48	373	0,78 (0,63; 0,96)	<b>TAK; p=0,020</b>
			LVD	11,04	220	16,69	203	1,41 (1,05; 1,88)	<b>TAK; p=0,020</b>
		<b>Czas do pierwszego potwierzonego pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]</b>							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Samopoczucie fizyczne	TP	16,66	574	16,66	576	0,97 (0,80; 1,18)	NIE; p=0,7
			HVD	19,32	354	16,66	373	0,79 (0,62; 1,01)	NIE; p=0,061

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
			LVD	14,09	220	16,66	203	1,34 (0,97; 1,84)	NIE; p=0,076
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	TP	16,59	574	16,49	576	0,93 (0,77; 1,12)	NIE; p=0,4
			HVD	16,59	354	11,89	373	0,80 (0,63; 1,00)	NIE; p=0,053
			LVD	13,90	220	16,79	203	1,23 (0,91; 1,68)	NIE; p=0,18
		Samopoczucie emocjonalne	TP	20,47	574	22,01	576	0,78 (0,62; 0,97)	<b>TAK; p=0,028</b>
			HVD	20,47	354	22,11	373	0,76 (0,57; 1,01)	NIE; p=0,057
			LVD	19,45	220	22,01	203	0,80 (0,55; 1,15)	NIE; p=0,2
		Samopoczucie społeczne/rodzinne	TP	19,81	574	17,61	576	0,77 (0,62; 0,95)	<b>TAK; p=0,014</b>
			HVD	19,81	354	16,79	373	0,74 (0,57; 0,96)	<b>TAK; p=0,025</b>
			LVD	22,11	220	22,11	203	0,83 (0,59; 1,17)	NIE; p=0,3
		Podskala dla raka prostaty	TP	13,90	574	14,06	576	0,96 (0,80; 1,14)	NIE; p=0,6
			HVD	13,93	354	13,01	373	0,84 (0,67; 1,05)	NIE; p=0,12
			LVD	13,86	220	16,36	203	1,21 (0,90; 1,63)	NIE; p=0,2
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	TP	13,93	574	16,59	576	0,99 (0,83; 1,19)	NIE; p=0,9
			HVD	13,93	354	13,86	373	0,88 (0,70; 1,11)	NIE; p=0,3
			LVD	16,59	220	16,69	203	1,26 (0,92; 1,73)	NIE; p=0,15
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	TP	20,47	574	16,82	576	0,88 (0,72; 1,08)	NIE; p=0,2
			HVD	20,47	354	16,82	373	0,77 (0,59; 0,99)	<b>TAK; p=0,042</b>
			LVD	19,22	220	19,35	203	1,11 (0,79; 1,56)	NIE; p=0,5
		Wskaźnik wyników badań		TP	17,08	574	16,79	576	1,00 (0,82; 1,22)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
			HVD	17,18	354	16,59	373	0,83 (0,65; 1,07)	NIE; p=0,15
			LVD	16,59	220	19,35	203	1,36 (0,97; 1,92)	NIE; p=0,077
		Całkowity wynik w skali FACT-G	TP	16,66	574	14,62	576	0,88 (0,73; 1,06)	NIE; p=0,2
			HVD	16,76	354	13,86	373	0,75 (0,59; 0,95)	<b>TAK; p=0,018</b>
			LVD	16,59	220	16,69	203	1,14 (0,83; 1,55)	NIE; p=0,4
		Całkowity wynik w skali FACT-P	TP	16,66	574	16,76	576	0,90 (0,74; 1,09)	NIE; p=0,3
			HVD	16,69	354	13,86	373	0,74 (0,58; 0,93)	<b>TAK; p=0,012</b>
			LVD	16,59	220	19,35	203	1,31 (0,94; 1,83)	NIE; p=0,11
		<b>Czas do pierwszego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]</b>							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Najgorszy ból (punkt 3.)	TP	14,09	574	11,10	576	0,82 (0,69; 0,98)	<b>TAK; p=0,032</b>
			HVD	13,86	354	11,01	373	0,83 (0,67; 1,03)	NIE; p=0,087
			LVD	16,59	220	13,86	203	0,85 (0,63; 1,15)	NIE; p=0,3
		Nasilenie bólu	TP	19,38	574	16,76	576	0,79 (0,65; 0,97)	<b>TAK; p=0,021</b>
			HVD	19,32	354	16,59	373	0,77 (0,60; 0,98)	<b>TAK; p=0,036</b>
			LVD	n/o	220	19,25	203	0,84 (0,60; 1,18)	NIE; p=0,3
		Wpływ bólu na życie	TP	11,24	574	11,14	576	1,00 (0,84; 1,19)	NIE; p=1,0
			HVD	11,30	354	10,22	373	0,89 (0,72; 1,11)	NIE; p=0,3
			LVD	11,24	220	17,02	203	1,24 (0,92; 1,66)	NIE; p=0,16
<b>Czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]</b>									
		Najgorszy ból (punkt 3.)	TP	19,58	574	22,11	576	0,82 (0,67; 1,02)	NIE; p=0,075

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
				Mediana	N	Mediana	N		
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018		HVD	n/o	354	17,22	373	0,75 (0,58; 0,97)	TAK; p=0,030
			LVD	19,58	220	n/o	203	1,03 (0,71; 1,49)	NIE; p=0,9
		Nasilenie bólu	TP	n/o	574	22,11	576	0,85 (0,66; 1,10)	NIE; p=0,2
			HVD	n/o	354	22,11	373	0,78 (0,58; 1,07)	NIE; p=0,12
			LVD	n/o	220	n/o	203	1,03 (0,65; 1,63)	NIE; p=0,9
		Wpływ bólu na funkcjonowanie	TP	17,08	574	22,11	576	0,95 (0,78; 1,16)	NIE; p=0,6
			HVD	16,72	354	16,62	373	0,89 (0,69; 1,14)	NIE; p=0,3
			LVD	19,42	220	n/o	203	1,09 (0,77; 1,55)	NIE; p=0,6
		Czas do pierwszego pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]							
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	EQ-VAS	TP	11,14	574	8,38	576	0,80 (0,67; 0,94)	TAK; p=0,007
			HVD	11,27	354	8,34	373	0,77 (0,62; 0,94)	TAK; p=0,012
Czas do pierwszego <u>potwierzonego</u> pogorszenia wyniku EQ-5D-5L [mies.]									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	EQ-VAS	HVD	16,76	354	13,73	373	0,72 (0,57; 0,91)	TAK; p=0,0064

---

#### 4.10.4. Zmiana wyniku względem wartości początkowych wg skali oceny jakości życia

W badaniu *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. oceniano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych dla skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L.

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

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

---

Tabela 24.

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

Badanie	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku EORTC QLQ-PR25 względem wartości początkowych [punkty] ; zmiana $\Delta > 0$ oznacza pogorszenie objawów									
<i>ARCHES</i> (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Objawy ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanej klasyfikacji	TP	-2,22 (1,84)	574	-1,18 (2,01)	576	-1,04 (-6,20; 4,11)	NIE
			HVD	-1,59 (2,44)	354	0,10 (2,77)	373	-1,70 (-8,83; 5,44)	NIE
			LVD	-2,62 (2,91)	220	-3,50 (3,04)	203	0,88 (-6,94; 8,70)	NIE
		Objawy ze strony układu moczowego	TP	-0,56 (1,30)	574	-0,02 (1,42)	576	-0,54 (-4,19; 3,11)	NIE
			HVD	-0,54 (1,76)	354	1,39 (1,99)	373	-1,93 (-7,06; 3,20)	NIE
			LVD	-0,42 (1,99)	220	-2,48 (2,07)	203	2,06 (-3,25; 7,38)	NIE
		Objawy/funkcjonowanie jelit	TP	0,92 (0,73)	574	0,59 (0,79)	576	0,33 (-1,72; 2,38)	NIE
			HVD	0,60 (0,93)	354	-0,36 (1,04)	373	0,96 (-1,74; 3,67)	NIE
			LVD	1,34 (1,19)	220	1,15 (1,25)	203	0,19 (-3,07; 3,45)	NIE
		Objawy związane z leczeniem	TP	7,08 (1,00)	574	4,61 (1,09)	576	2,46 (-0,35; 5,27)	NIE
			HVD	7,28 (1,29)	354	5,36 (1,45)	373	1,92 (-1,84; 5,67)	NIE
			LVD	5,94 (1,62)	220	2,88 (1,68)	203	3,06 (-1,33; 7,45)	NIE
		Objawy związane z zabezpieczeniami stosowanymi w nietrzymaniu moczu**	TP	-4,08 (3,22)	574	3,99 (3,04)	576	-8,07 (-16,44; 0,30)	NIE
			HVD	-4,23 (6,24)	354	-0,57 (4,80)	373	-3,65 (-19,4; 12,09)	NIE
			LVD	-2,50 (4,30)	220	7,54 (4,48)	203	-10,04 (-21,9; 1,81)	NIE
		Funkcjonowanie seksualne	TP	-3,07 (4,91)	574	-16,67 (9,30)	576	13,59 (-7,86; 35,1)	NIE

Badanie	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Aktywność seksualna	TP	-2,45 (1,61)	574	-4,87 (1,74)	576	2,42 (-2,12; 6,95)	NIE
			HVD	-1,99 (1,83)	354	-2,71 (2,06)	373	0,72 (-4,60; 6,04)	NIE
			LVD	-3,56 (2,68)	220	-6,35 (2,79)	203	2,79 (-4,55; 10,12)	NIE
Zmiana wyniku FACT względem wartości początkowych [punkty]; zmiana $\Delta > 0$ oznacza poprawę objawów									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Całkowity wynik w skali FACT-P	TP	-3,17 (1,30)	574	-1,71 (1,42)	576	-1,47 (-5,12; 2,18)	NIE
			HVD	-1,07 (1,79)	354	-1,38 (2,02)	373	0,30 (-4,93; 5,53)	NIE
			LVD	-5,24 (1,92)	220	-2,27 (2,02)	203	-2,97 (-8,18; 2,24)	NIE
		Samopoczucie fizyczne	TP	-1,42 (0,32)	574	-0,40 (0,34)	576	-1,02 (-1,90; -0,13)	<b>TAK; p=0,024</b>
			HVD	-0,70 (0,42)	354	-0,24 (0,47)	373	-0,46 (-1,69; 0,77)	NIE
			LVD	-1,94 (0,48)	220	-0,55 (0,50)	203	-1,39 (-2,69; -0,09)	<b>TAK; p=0,037</b>
		Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	TP	-0,41 (0,40)	574	-0,15 (0,43)	576	-0,26 (-1,37; 0,85)	NIE
			HVD	0,16 (0,54)	354	-0,22 (0,61)	373	0,38 (-1,19; 1,94)	NIE
			LVD	-1,04 (0,59)	220	-0,49 (0,63)	203	-0,55 (-2,15; 1,05)	NIE
		Samopoczucie emocjonalne	TP	-0,30 (0,28)	574	0,06 (0,31)	576	-0,36 (-1,16; 0,44)	NIE
			HVD	-0,04 (0,40)	354	0,24 (0,45)	373	-0,28 (-1,44; 0,88)	NIE
			LVD	-0,34 (0,41)	220	-0,13 (0,43)	203	-0,21 (-1,33; 0,90)	NIE
		Samopoczucie społeczne	TP	0,47 (0,35)	574	-0,37 (0,38)	576	0,84 (-0,12; 1,80)	NIE
			HVD	0,36 (0,44)	354	-0,54 (0,49)	373	0,90 (-0,37; 2,16)	NIE
			LVD	0,29 (0,57)	220	-0,37 (0,59)	203	0,66 (-0,85; 2,16)	NIE

Badanie	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS		
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N				
		Podskala dla raka prostaty	TP	-1,01 (0,47)	574	-0,50 (0,52)	576	-0,51 (-1,84; 0,81)	NIE		
			HVD	-0,43 (0,65)	354	-0,50 (0,73)	373	0,08 (-1,80; 1,96)	NIE		
			LVD	-1,54 (0,70)	220	-0,29 (0,74)	203	-1,25 (-3,17; 0,68)	NIE		
		Podskala dla raka prostaty; ocena bólu	TP	-1,01 (0,29)	574	-0,56 (0,32)	576	-0,45 (-1,29; 0,38)	NIE		
			HVD	-0,96 (0,41)	354	-0,22 (0,46)	373	-0,74 (-1,93; 0,45)	NIE		
			LVD	-1,15 (0,42)	220	-0,84 (0,45)	203	-0,31 (-1,46; 0,84)	NIE		
		Zaawansowany indeks objawów prostaty; FACT	TP	-0,77 (0,37)	574	-0,01 (0,40)	576	-0,76 (-1,79; 0,27)	NIE		
			HVD	-0,71 (0,50)	354	0,20 (0,56)	373	-0,92 (-2,38; 0,54)	NIE		
			LVD	-0,64 (0,55)	220	0,01 (0,58)	203	-0,65 (-2,15; 0,84)	NIE		
		Wskaźnik wyników badań	TP	-3,15 (0,98)	574	-1,28 (1,07)	576	-1,88 (-4,62; 0,87)	NIE		
			HVD	-1,40 (1,36)	354	-1,03 (1,54)	373	-0,37 (-4,33; 3,60)	NIE		
			LVD	-4,72 (1,43)	220	-1,40 (1,51)	203	-3,32 (-7,20; 0,57)	NIE		
		FACT; wynik TP	TP	-1,94 (0,95)	574	-1,08 (1,04)	576	-0,86 (-3,54; 1,82)	NIE		
			HVD	-0,67 (1,30)	354	-0,98 (1,46)	373	0,31 (-3,47; 4,08)	NIE		
			LVD	-3,49 (1,43)	220	-1,82 (1,50)	203	-1,67 (-5,53; 2,19)	NIE		
		Zmiana wyniku BPI-SF względem wartości początkowych [punkty]; zmiana $\Delta > 0$ oznacza pogorszenie objawów									
		ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Najgorszy ból (punkt 3.)	TP	0,54 (0,19)	574	0,33 (0,20)	576	0,21 (-0,32; 0,73)	NIE
					HVD	0,53 (0,26)	354	0,35 (0,29)	373	0,18 (-0,59; 0,94)	NIE
LVD	0,58 (0,27)				220	0,40 (0,28)	203	0,17 (-0,56; 0,91)	NIE		
Nasilenie bólu	TP			0,49 (0,15)	574	0,38 (0,16)	576	0,11 (-0,30; 0,52)	NIE		



Badanie	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		MD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
			HVD	0,60 (0,21)	354	0,40 (0,23)	373	0,20 (-0,41; 0,80)	NIE
			LVD	0,41 (0,21)	220	0,41 (0,21)	203	0,01 (-0,55; 0,56)	NIE
		Wpływ bólu na życie	TP	0,71 (0,15)	574	0,58 (0,17)	576	0,14 (-0,29; 0,57)	NIE
			HVD	1,08 (0,21)	354	0,69 (0,23)	373	0,39 (-0,22; 0,99)	NIE
			LVD	0,36 (0,23)	220	0,50 (0,24)	203	-0,15 (-0,77; 0,47)	NIE
Zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych [punkty]; zmiana $\Delta > 0$ oznacza poprawę objawów									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	EQ-VAS	TP	0,28 (1,16)	574	0,19 (1,27)	576	0,10 (-3,14; 3,33)	NIE
			HVD	1,07 (1,70)	354	-0,43 (1,92)	373	1,50 (-3,48; 6,47)	NIE
			LVD	-0,67 (1,61)	220	0,97 (1,67)	203	-1,64 (-5,88; 2,60)	NIE

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

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

#### 4.10.5. Częstość zmiany wyniku wg skali oceny jakości życia

W badaniu *ARCHES* dla daty odcięcia 14.10.2018 r. oceniano częstość zmiany wyniku dla skali FACT-P. W badaniu oceniano częstość:

- pogorszenia i poprawy wyniku o  $\geq 3$  pkt;
- pogorszenia i poprawy wyniku o 2 pkt;
- pogorszenia i poprawy wyniku o 1 pkt;
- braku zmian.

Autorzy nie przeprowadzili formalnego wnioskowania o istotności statystycznej dla różnicy między grupami, dlatego parametry względne obliczono poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

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

W **populacji LVD** w domenie oceniającej **energię wg FACT-P** brak zmian wyniku raportowano u ok. 36% chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 28% chorych w grupie ADT. Jednocześnie u niewielkiego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej odnotowano pogorszenie się lub poprawę wyniku o  $\geq 3$  pkt. Pogorszenie się wyniku o  $\geq 3$  pkt występowało nieznacznie częściej w grupie ENZ+ADT vs ADT (ok. 6% vs ok. 2%), a poprawa  $\geq 3$  pkt nieznacznie rzadziej w grupie ENZ+ADT vs ADT (ok. 2% vs ok. 4%).

W **populacji HVD** w domenie oceniającej **energię wg FACT-P** brak zmian wyniku raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie ENZ+ADT vs ADT (ok. 42% vs ok. 43%). Pogorszenie się wyniku o  $\geq 3$  pkt występowało nieznacznie częściej w grupie ENZ+ADT vs ADT (ok. 1% vs ok. 0%), podobnie jak poprawa wyniku o  $\geq 3$  pkt (ok. 7% vs ok. 2%).

Częstość pogorszenia się wyniku w domenie dot. **konieczności spędzania czasu w łóżku wg FACT-P** była zbliżona w obydwu grupach terapeutycznych zarówno w populacji LVD jak i HVD.

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 25.

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: brak energii względem wartości początkowych									
<i>ARCHES</i> (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Pogorszenie wyniku o $\geq 3$ pkt.	LVD	3 (5,6)	54	1 (2,2)	46	2,65 (0,27; 26,36)	0,03 (-0,04; 0,11)
			HVD	1 (1,4)	69	0 (0,0)	53	5,86 (0,11; 305,58)	0,01 (-0,03; 0,06)
		Pogorszenie wyniku o 2 pkt.	LVD	10 (18,5)	54	2 (4,3)	46	5,00 (1,04; 24,14)	0,14 (0,02; 0,26)
			HVD	9 (13,0)	69	4 (7,5)	53	1,84 (0,53; 6,33)	0,05 (-0,05; 0,16)
		Pogorszenie wyniku o 1 pkt.	LVD	13 (24,1)	54	16 (34,8)	46	0,59 (0,25; 1,42)	-0,11 (-0,29; 0,07)
			HVD	15 (21,7)	69	9 (17,0)	53	1,36 (0,54; 3,40)	0,05 (-0,09; 0,19)
		Brak zmian	LVD	19 (35,2)	54	13 (28,3)	46	1,38 (0,59; 3,23)	0,07 (-0,11; 0,25)
			HVD	29 (42,0)	69	23 (43,4)	53	0,95 (0,46; 1,95)	-0,01 (-0,19; 0,16)
		Poprawa wyniku o 1 pkt.	LVD	7 (13,0)	54	10 (21,7)	46	0,54 (0,19; 1,55)	-0,09 (-0,24; 0,06)
			HVD	8 (11,6)	69	13 (24,5)	53	0,40 (0,15; 1,06)	-0,13 (-0,27; 0,01)
		LVD	1 (1,9)	54	2 (4,3)	46	0,42 (0,04; 4,73)	-0,02 (-0,09; 0,04)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
		Poprawa wyniku o 2 pkt.	HVD	2 (2,9)	69	3 (5,7)	53	0,50 (0,08; 3,09)	-0,03 (-0,10; 0,05)
		Poprawa wyniku o ≥3 pkt.	LVD	1 (1,9)	54	2 (4,3)	46	0,42 (0,04; 4,73)	-0,02 (-0,09; 0,04)
			HVD	5 (7,2)	69	1 (1,9)	53	4,06 (0,46; 35,87)	0,05 (-0,02; 0,12)
Częstość zmian wyniku FACT-P w domenie GP1: konieczność spędzania czasu w łóżku względem wartości początkowych									
ARCHES (Stenzl 2020)	14,4 mies. DCO: 14.10.2018	Pogorszenie wyniku o ≥3 pkt.	LVD	2 (3,7)	54	0 (0,0)	46	6,49 (0,40; 106,23)	0,04 (-0,03; 0,10)
			HVD	1 (1,4)	69	1 (1,9)	53	0,76 (0,05; 12,52)	-0,00 (-0,05; 0,04)
		Pogorszenie wyniku o 2 pkt.	LVD	0 (0,0)	54	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)
			HVD	1 (1,4)	69	2 (3,8)	53	0,38 (0,03; 4,25)	-0,02 (-0,08; 0,04)
		Pogorszenie wyniku o 1 pkt.	LVD	4 (7,4)	54	2 (4,3)	46	1,76 (0,31; 10,08)	0,03 (-0,06; 0,12)
			HVD	7 (10,1)	69	4 (7,5)	53	1,38 (0,38; 5,00)	0,03 (-0,07; 0,13)
		Brak zmian	LVD	41 (75,9)	54	42 (91,3)	46	0,30 (0,09; 1,00)	-0,15 (-0,29; -0,01)
			HVD	49 (71,0)	69	40 (75,5)	53	0,80 (0,35; 1,80)	-0,04 (-0,20; 0,11)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ENZ + ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N		
		Poprawa wyniku o 1 pkt.	LVD	6 (11,1)	54	2 (4,3)	46	2,75 (0,53; 14,34)	0,07 (-0,03; 0,17)
			HVD	6 (8,7)	69	4 (7,5)	53	1,17 (0,31; 4,36)	0,01 (-0,09; 0,11)
		Poprawa wyniku o 2 pkt.	LVD	1 (1,9)	54	0 (0,0)	46	6,37 (0,12; 325,18)	0,02 (-0,03; 0,07)
			HVD	2 (2,9)	69	1 (1,9)	53	1,55 (0,14; 17,59)	0,01 (-0,04; 0,06)
		Poprawa wyniku o ≥3 pkt.	LVD	0 (0,0)	54	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)
			HVD	3 (4,3)	69	1 (1,9)	53	2,36 (0,24; 23,39)	0,02 (-0,04; 0,09)

Autorzy nie przeprowadzili formalnego wnioskowania o istotności statystycznej dla różnicy między grupami, dlatego parametry względne obliczono poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

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

W badaniu *ENZAMET* dla daty odcięcia 28.02.2019 r. oceniano częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) wg EORTC.

Autorzy nie przeprowadzili formalnego wnioskowania o istotności statystycznej dla różnicy między grupami, dlatego parametry względne obliczono poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

Częstość występowania wczesnej poprawy wg EORTC wyniosła w grupie ENZ+ADT vs ADT odpowiednio dla domen:

- funkcjonowanie fizyczne: 56,9% vs 57,1%;
- globalny stan zdrowia / QoL: 34,6% vs 33,8%;
- funkcje poznawcze: 49,8% vs 59,4%;
- zmęczenie: 33,6% vs 49,1%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 26.

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

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

Autorzy nie przeprowadzili formalnego wnioskowania o istotności statystycznej dla różnicy między grupami, dlatego parametry względne obliczono poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

---

#### 4.10.7. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie wg EORTC

W badaniu *ENZAMET* oceniano estymowaną średnią wartość HRQL w czasie wg EORTC. Chorych obserwowano w horyzoncie czasowym wynoszącym ok. 150 tygodni.

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

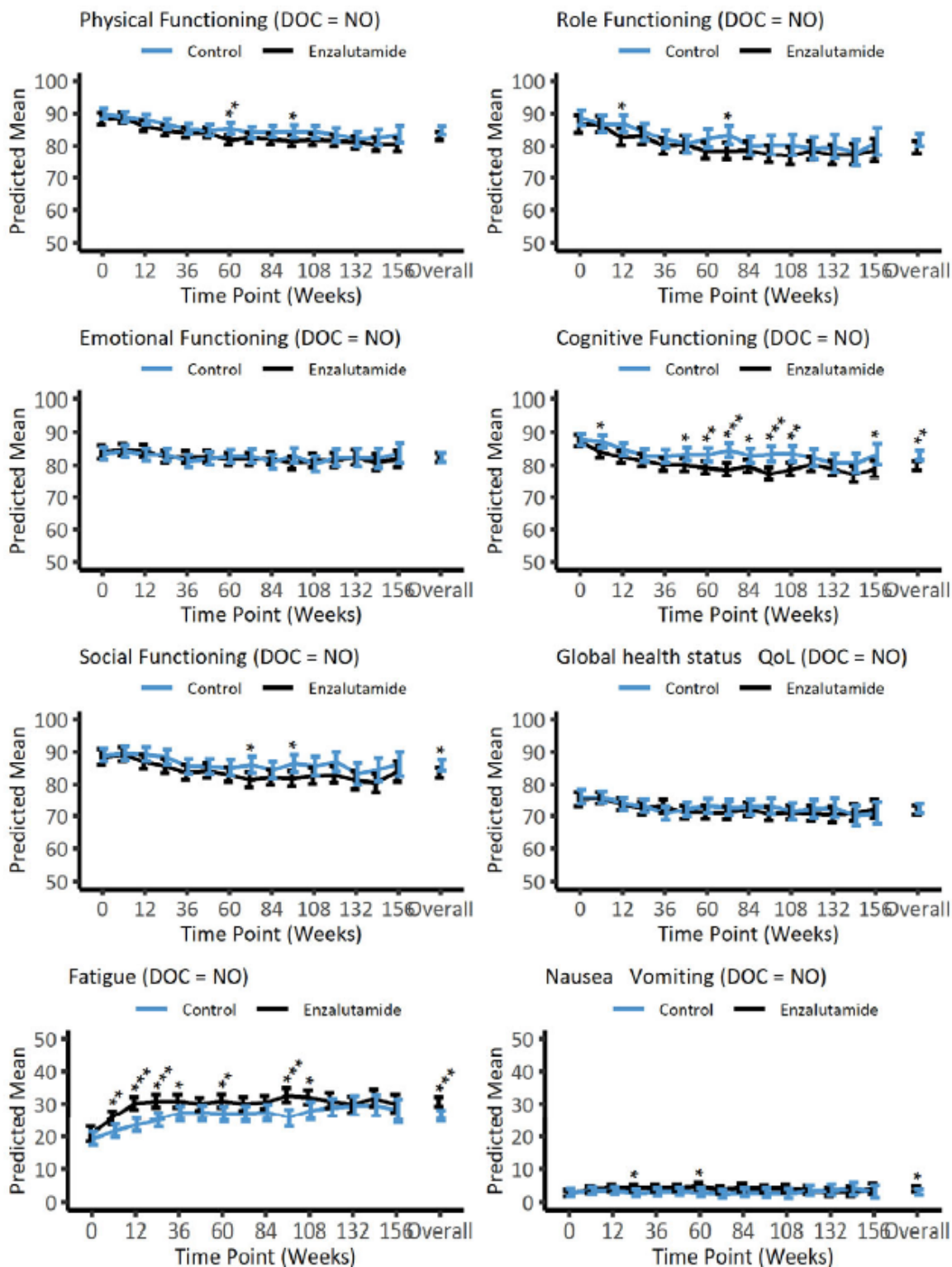
Przebieg krzywej dla estymowanej średniej wartości HRQL w czasie dla wszystkich ocenianych domen zaprezentowano poniżej.

---



Rysunek 10.

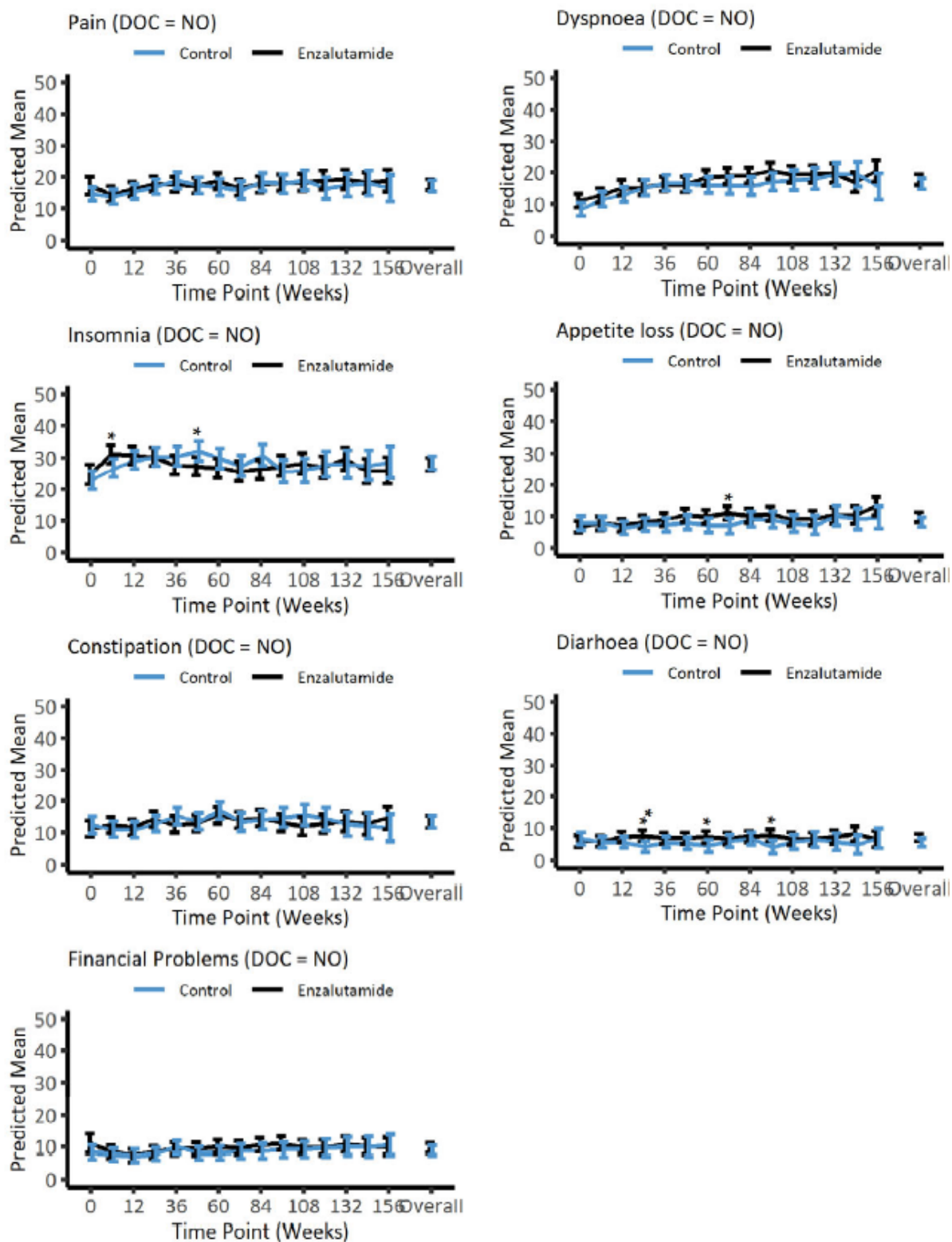
Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (*early docetaxel planned not planned*) – część I



\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; Źródło: Stockler 2022

Rysunek 11.

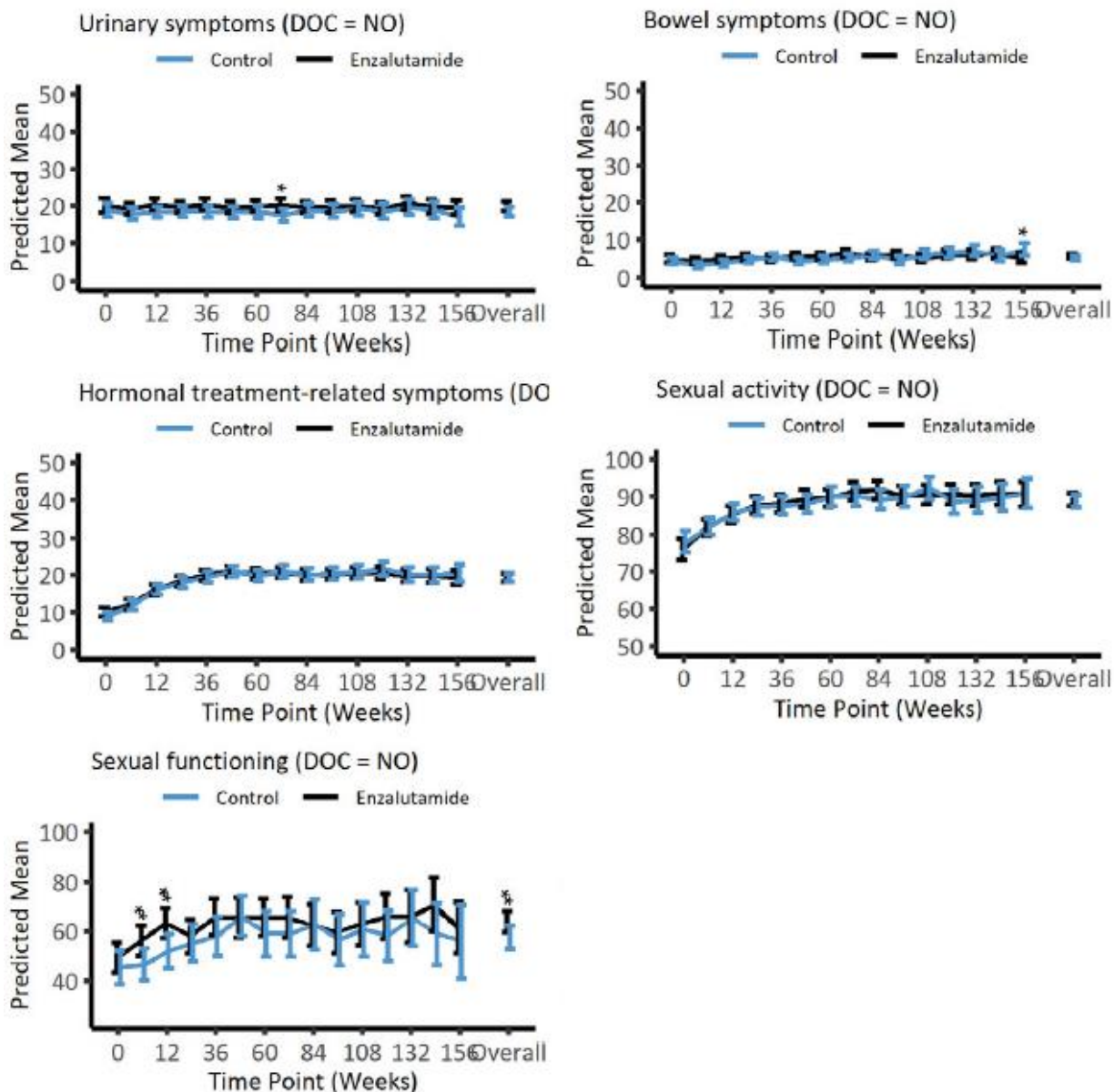
Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji (*early docetaxel planned not planned*) – część II



\*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; Źródło: Stockler 2022

Rysunek 12.

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



\*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; Źródło: Stockler 2022

---

## 4.11. Progresja bólu

### 4.11.1. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

W badaniu *ARCHES* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ENZ+ADT oraz ADT w zakresie mediany czasu do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF zdefiniowanej jako wzrost wyniku o  $\geq 30\%$  względem średniej wartości początkowej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

Tabela 27.

Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Populacja	ENZ + ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF* [mies.]								
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	44,6 mies. DCO: 28.05.2021 r.	TP	8,5 (8,3; 11,1)	574	8,3 (5,7; 8,5)	576	0,96 (0,83; 1,10)	NIE
<i>ARCHES (Armstrong 2019, Iguchi 2021)</i>	14,4 mies. DCO: 14.10.2018 r.		8,3 (8,3; 10,9)	574	8,3 (5,7; 8,4)	576	0,92 (0,78; 1,07)	NIE p=0,2715

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

## 5. Ocena skuteczności ENZ vs ABI, APA i RT – NMA

Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu, apalutamidu i radioterapii określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- czas przeżycia całkowitego (OS).

W ramach metaanalizy sieciowej ocenę punktów końcowych przeprowadzono w populacji chorych z małą objętością choroby (LVD), dla której nie było badań bezpośrednio porównujących ENZ z komparatorami.

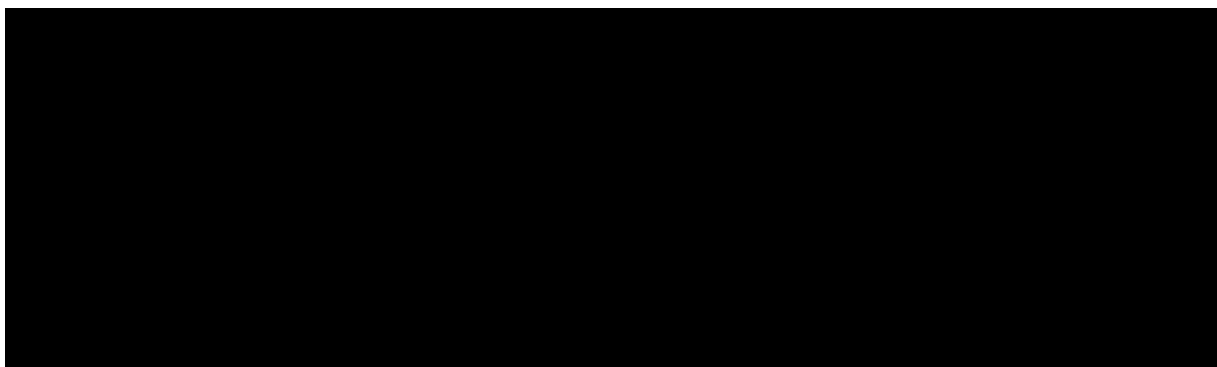


Tabela 28.

## 5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej

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

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

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

Tabela 29.

Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS)

Badanie	DCO Mediana OBS [mies.]	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
Chorzy z małą objętością choroby (LV)						
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	DCO: 14.10.2018 14,4 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,25 (0,14; 0,46)
<i>STAMPEDE-2</i> (Hoyle 2019)	DCO: 1.08.2018 42 mies.	ABI + ADT	206	ADT	196	0,40 (0,28; 0,58)
<i>LATITUDE</i> (Fizazi 2019)	DCO: 15.08.2018 51,8 mies.	ABI + ADT	110	ADT	132	0,59 (0,40; 0,85)
<i>TITAN</i> (Chi 2019)	DCO: 23.11.2018 22,7 mies.	APA + ADT	200	ADT	192	0,36 (0,22; 0,57)
<i>STAMPEDE-4</i> (Parker 2018)	DCO: b/d 37 mies.	RT + ADT	410	ADT	409	0,78 (0,63; 0,98)*
<i>STAMPEDE-4</i> (Parker 2018)	DCO: b/d 37 mies.	RT + ADT	410	ADT	409	0,80 (0,63; 1,01)**

W ramach porównania pośredniego uwzględniono 2 definicje przeżycia wolnego od progresji choroby z badania *STAMPEDE-4*:

\*PFS: czas od randomizacji do wystąpienia progresji przerzutów w obrębie węzłów chłonnych, progresji przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka prostaty

\*\*MPFS: czas od randomizacji do wystąpienia nowych przerzutów, progresji przerzutów już istniejących lub zgonu.

## 5.1.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Tabela 30.

Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie	DCO Mediana OBS [mies.]	Interwencja	N	Referencja	N	HR (95% CI)
<b>Chorzy z małą objętością choroby (LV)</b>						
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	DCO: 28.05.2021 44,6 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,66 (0,43; 1,03)**
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	DCO: 28.05.2021 44,6 mies.	ENZ+ADT	220	ADT	203	0,57 (0,45; 0,70)***
<i>ENZAMET</i> (Sweeney 2023)	DCO: 19.01.2022 68 mies.	ENZ+ADT	189	ADT	190	0,51 (0,35; 0,75)
<i>STAMPEDE-2</i> (Attard 2023)	DCO: 30.11.2021* 96 mies.	ABI + ADT	222	ADT	204	0,58 (0,44; 0,75)
<i>LATITUDE</i> (Fizazi 2019)	DCO: 15.08.2018 51,8 mies.	ABI + ADT	110	ADT	133	0,72 (0,47; 1,10)
<i>TITAN</i> (Chi 2021)	DCO: 7.09.2020 44,0 mies.	APA + ADT	200	ADT	192	0,52 (0,35; 0,79)
<i>STAMPEDE-4</i> (Parker 2022)	DCO: 30.11.2020 61,3 mies.	RT+ADT	410	ADT	409	0,66 (0,54; 0,82)
<i>HORRAD</i> (Boevé 2019)	DCO: b/d 47,0 mies.	RT+ADT	89	ADT	71	0,68 (0,42; 1,10)

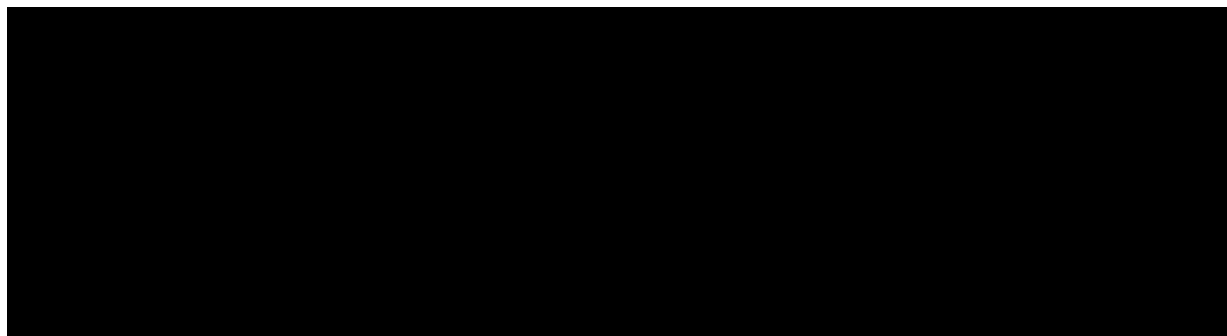
\* zbieranie danych zakończono 30 listopada 2021 r. dla obu grup; po oczyszczeniu bazy danych ostateczne zamknięcie bazy danych nastąpiło 3 lipca 2022 r.

\*\* OS bez korekty – wariant podstawowy

\*\*\* OS z korektą – wariant dodatkowy



## 5.2.



### 5.2.1.

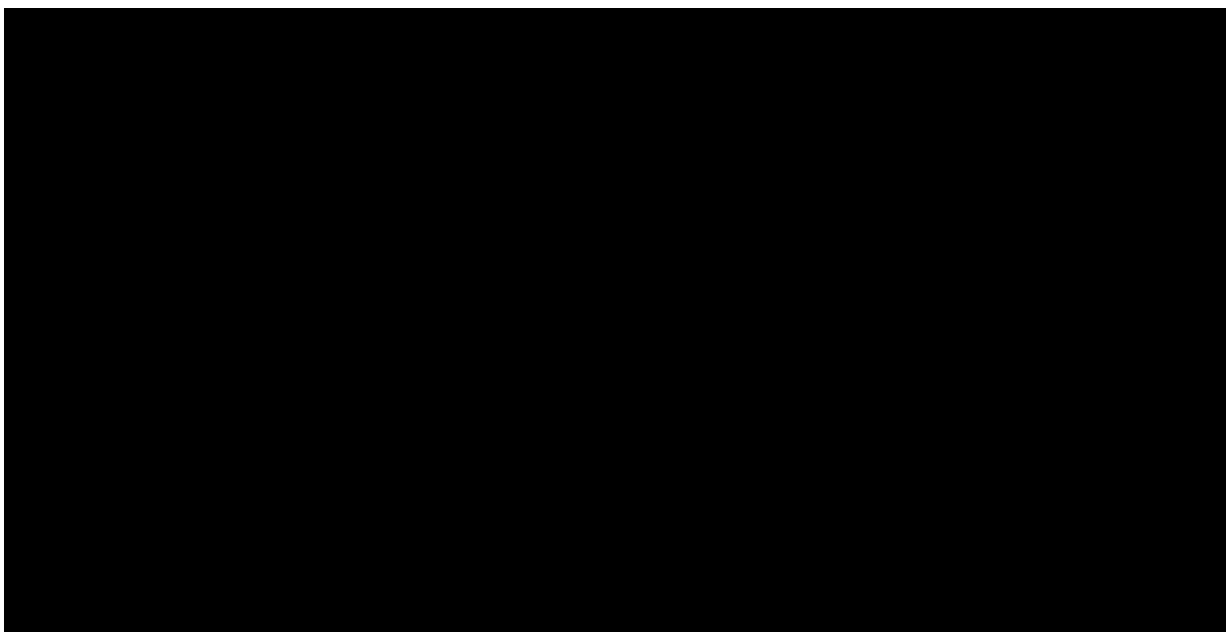
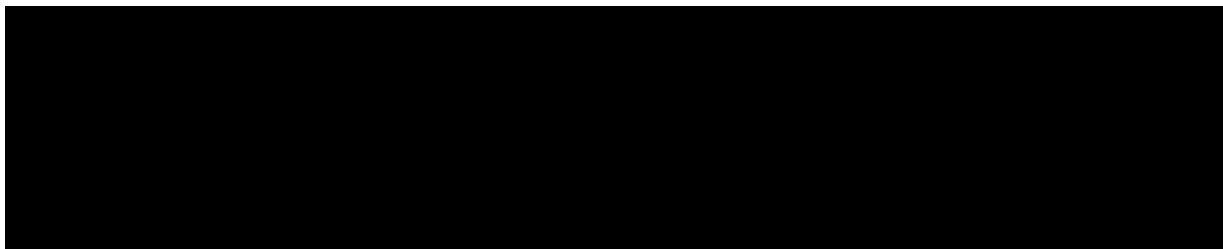


Tabela 31.



5.2.2.

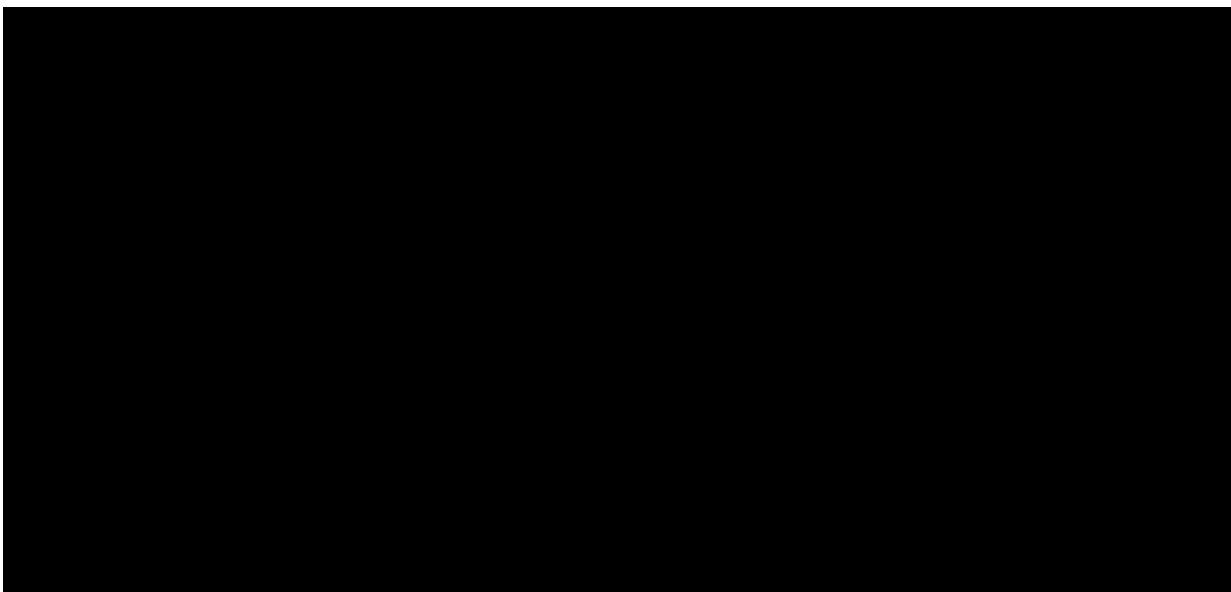
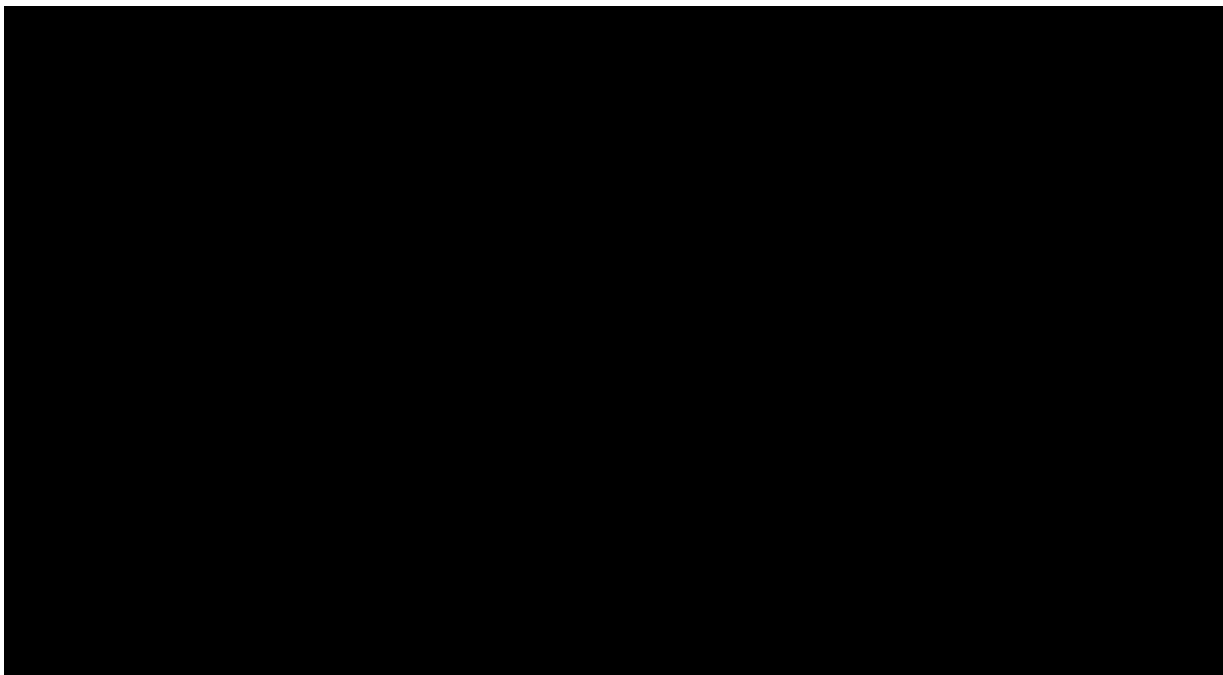


Tabela 32.



## 6. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu

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

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

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

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

### 6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa zaprezentowano główne grupy zdarzeń, do których należały:

- AE prowadzące do zgonu ogółem;
- SAE związane z badanym lekiem ogółem;
- SAE ogółem;
- SAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
- AE związane z badanym lekiem ogółem;
- AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem;
- AE ogółem;
- AE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
- AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem;
- AE prowadzące do redukcji dawki badanego leku;
- AE prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku.

Spośród wszystkich AE prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 14 (2,4%) chorych w grupie ENZ+ADT oraz u 10 (1,7%) chorych w grupie ADT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

---

Różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano wyłącznie w przypadku AE związanych z badanym lekiem (ENZ+ADT – 53,0% chorych vs ADT – 46,7% chorych) oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku (ENZ+ADT – 4,4% chorych vs ADT – 1,9% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania *ARCHES*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Profil bezpieczeństwa ogółem</b>										
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	AE prowadzące do zgonu ogółem	14 (2,4)	572	10 (1,7)	574	1,42 (0,62; 3,21)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		SAE związane z badanym lekiem ogółem	22 (3,8)	572	16 (2,8)	574	1,40 (0,72; 2,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		SAE ogółem	104 (18,2)	572	112 (19,5)	574	0,92 (0,68; 1,23)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		SAE o $\geq 3$ stopniu nasilenia	84 (14,7)	572	90 (15,7)	574	0,93 (0,67; 1,28)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>ARCHES</i> (Iguchi 2021)		AE związane z badanym lekiem ogółem	303 (53,0)	572	268 (46,7)	574	1,29 (1,02; 1,62)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	<b>TAK</b>
<i>ARCHES</i> (Iguchi 2021)		AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem	16 (2,8)	572	12 (2,1)	574	1,35 (0,63; 2,87)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2019)		AE ogółem	487 (85,1)	572	493 (85,9)	574	0,94 (0,68; 1,31)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		AE o $\geq 3$ stopniu nasilenia	139 (24,3)	572	147 (25,6)	574	0,93 (0,71; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	41 (7,2)	572	30 (5,2)	574	1,40 (0,86; 2,28)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		AE prowadzące do redukcji dawki badanego leku	25 (4,4)	572	11 (1,9)	574	2,34 (1,14; 4,80)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	<b>TAK</b>

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		AE prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku	42 (7,3)	572	36 (6,3)	574	1,18 (0,75; 1,88)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

---

## 6.2. Zdarzenia niepożądane

### 6.2.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *ARCHES* (DCO: 14.10.2018) do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%). Z kolei w grupie PLC+ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%).

Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych (w ocenie uwzględnione te zdarzenia, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek grupie) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ARCHES (AE występujące u  $\geq 5$  % chorych w którejkolwiek z grup)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
ARCHES (Iguchi 2021)	14,4 mies. 14.10.2018	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Dowolny	23 (4,0)	572	26 (4,5)	574	0,88 (0,50; 1,57)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
			$\geq 3$	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Obrzęk obwodowy	Dowolny	29 (5,1)	572	38 (6,6)	574	0,75 (0,46; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
			$\geq 3$	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Zawroty głowy	Dowolny	29 (5,1)	572	20 (3,5)	574	1,48 (0,83; 2,65)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
			$\geq 3$	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Nadciśnienie	Dowolny	46 (8,0)	572	32 (5,6)	574	1,48 (0,93; 2,36)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
			$\geq 3$	19 (3,3)	572	10 (1,7)	574	1,94 (0,89; 4,20)	0,02 (-0,00; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Nudności	Dowolny	37 (6,5)	572	29 (5,1)	574	1,30 (0,79; 2,14)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
			$\geq 3$	1 (0,2)	572	0 (0,0)	574	7,41 (0,15; 373,69)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
		Biegunka	Dowolny	34 (5,9)	572	33 (5,7)	574	1,04 (0,63; 1,70)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
			$\geq 3$	0 (0,0)	572	1 (0,2)	574	0,14 (0,003; 6,84)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
		Zaparcia	Dowolny	28 (4,9)	572	31 (5,4)	574	0,90 (0,53; 1,52)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE



Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
ARCHES (Iguchi 2021)	14,4 miesiąca DCO: 14.10.2018	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,004 (-0,002; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca DCO: 14.10.2018	Ból stawów	Dowolny	70 (12,2)	572	61 (10,6)	574	1,17 (0,81; 1,69)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	4 (0,7)	574	0,50 (0,09; 2,74)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
		Ból pleców	Dowolny	43 (7,5)	572	62 (10,8)	574	0,67 (0,45; 1,01)	-0,03 (-0,07; 0,00)	NIE
			≥3	5 (0,9)	572	3 (0,5)	574	1,68 (0,40; 7,06)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	36 (6,3)	572	23 (4,0)	574	1,61 (0,94; 2,75)	0,02 (-0,00; 0,05)	NIE
			≥3	1 (0,2)	572	1 (0,2)	574	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 miesiąca DCO: 14.10.2018	Uderzenia gorąca	Dowolny	155 (27,1)	572	128 (22,3)	574	1,30 (0,99; 1,70)	0,05 (-0,00; 0,10)	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	0 (0,0)	574	7,43 (0,46; 118,90)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
		Zmęczenie	Dowolny	112 (19,6)	572	88 (15,3)	574	1,34 (0,99; 1,83)	0,04 (-0,00; 0,09)	NIE
			≥3	5 (0,9)	572	6 (1,0)	574	0,83 (0,25; 2,75)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Astenia	Dowolny	31 (5,4)	572	28 (4,9)	574	1,12 (0,66; 1,89)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
			≥3	6 (1,0)	572	3 (0,5)	574	2,02 (0,50; 8,11)	0,01 (-0,00; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
			Dowolny	35 (6,1)	572	44 (7,7)	574	0,79 (0,50; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARCHES (Armstrong 2019)</i>	14,4 miesiąca DCO: 14.10.2018	Zwiększenie masy ciała	≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE

### 6.2.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu *ARCHES* (DCO: 14.10.2018) w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

Najczęściej występujące AESI o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej obejmowały: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (26,4% w grupie ENZ+ADT i 27,7% w grupie ADT), zmęczenie (24,1% w grupie ENZ+ADT i 19,5% w grupie ADT) oraz nadciśnienie (8,6% w grupie ENZ+ADT i 6,3% w grupie ADT).

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

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania *ARCHES*

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

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

Badanie (publikacja)	OBS, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (0,9)	572	4 (0,7)	574	1,26 (0,34; 4,70)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	2 (0,3)	574	1,00 (0,14; 7,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			≥3	0 (0,0)	572	0 (0,0)	574	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>											
ARCHES (Armstrong 2019)	14,4 mies. 14.10.2018	Upadek	Dowolny	21 (3,7)	572	15 (2,6)	574	1,42 (0,72; 2,78)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			≥3	2 (0,3)	572	1 (0,2)	574	2,01 (0,18; 22,23)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
		Złamania	Dowolny	37 (6,5)	572	24 (4,2)	574	1,58 (0,94; 2,69)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	NIE
			≥3	6 (1,0)	572	6 (1,0)	574	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

### 6.2.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w czasie 6-miesiący

W badaniu *ENZAMET* w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także AESI zaistniałe w czasie 6-miesiący leczenia.

Do najczęściej obserwowanych kategorii AESI w grupie ENZ+ADT i ADT należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (57,6% vs 40,4%), zaburzenia żołądka i jelit (21,4% vs 10,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,2% vs 13,5%). Różnicę istotną statystycznie dla głównych kategorii AESI odnotowano dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także zaburzeń żołądka i jelit.

**Dla większości poszczególnych AESI różnica między grupami nie była istotna statystycznie.** Różnicę znamiennej statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zmęczenia oraz nudności.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesiący na podstawie badania *ENZAMET*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AESI										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>ENZAMET</i> (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	44 (14,2)	309	42 (13,5)	312	1,07 (0,68; 1,68)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcja odbytu	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Infekcja pęcherza	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Infekcja oskrzeli	2 (0,6)	309	0	312	7,49 (0,47; 119,95)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Infekcja związana z cewnikiem	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakaźne zapalenie spojówek	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakaźne zapalenie jelit	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie oka	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenia dziąseł	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Inne zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13 (4,2)	309	8 (2,6)	312	1,67 (0,68; 4,09)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenie warg	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie płuc	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie błony śluzowej	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie paznokci	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Paronychia	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie prącia	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wysypka krostkowa	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakaźny nieżyt nosa	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie ślinianek	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Posocznica	0 (0,0)	309	1 (0,3)	312	0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie skóry	5 (1,6)	309	5 (1,6)	312	1,01 (0,29; 3,52)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenia zęba	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (1,9)	309	8 (2,6)	312	0,75 (0,26; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	9 (2,9)	309	10 (3,2)	312	0,91 (0,36; 2,26)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	29 (9,4)	309	26 (8,3)	312	1,14 (0,65; 1,98)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	19 (6,1)	309	19 (6,1)	312	1,01 (0,52; 1,95)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego	9 (2,9)	309	7 (2,2)	312	1,31 (0,48; 3,55)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Hiperkomórkowość szpiku kostnego	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Gorączka neutropeniczna	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Reakcje alergiczne	1 (0,3)	309	4 (1,3)	312	0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Anafilaksja	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	21 (6,8)	309	18 (5,8)	312	1,19 (0,62; 2,28)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Dysestezja	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Parestezja	9 (2,9)	309	6 (1,9)	312	1,53 (0,54; 4,35)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Obwodowa neuropatia ruchowa	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Obwodowa neuropatia czuciowa	10 (3,2)	309	12 (3,8)	312	0,84 (0,36; 1,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Łzawienie oczu	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
		Zaburzenia słuchu	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Szumy uszne	5 (1,6)	309	0 (0,0)	312	7,56 (1,30; 43,88)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	66 (21,4)	309	33 (10,6)	312	2,30 (1,46; 3,61)	0,11 (0,05; 0,16)	9 (6; 20)	TAK
		Biegunka	24 (7,8)	309	14 (4,5)	312	1,79 (0,91; 3,53)	0,03 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	3 (1,0)	309	0 (0,0)	312	7,51 (0,78; 72,46)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Nudności	39 (12,6)	309	19 (6,1)	312	2,23 (1,26; 3,95)	0,07 (0,02; 0,11)	14 (9; 50)	TAK
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	5 (1,6)	309	7 (2,2)	312	0,72 (0,22; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Łysienie	4 (1,3)	309	5 (1,6)	312	0,81 (0,21; 3,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Przebarwienia paznokci	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utrata paznokci	1 (0,3)	309	2 (0,6)	312	0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
		Ból mięśni	18 (5,8)	309	7 (2,2)	312	2,70 (1,11; 6,55)	0,04 (0,00; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ENZAMET (Davis 2019)	6 mies.	Ogółem	178 (57,6)	309	126 (40,4)	312	2,01 (1,46; 2,76)	0,17 (0,09; 0,25)	5 (4; 11)	TAK
		Obrzęk kończyn	11 (3,6)	309	15 (4,8)	312	0,73 (0,33; 1,62)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Zmęczenie	167 (54,0)	309	109 (34,9)	312	2,19 (1,59; 3,02)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
		Gorączka	0 (0,0)	309	2 (0,6)	312	0,14 (0,009; 2,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Reakcja związana z infuzją	n/o	309	n/o	312	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
		Wynacznienie w miejscu infuzji	0 (0,0)	309	0 (0,0)	312	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
<i>ENZAMET (Davis 2019)</i>	6 mies.	Ogółem	8 (2,6)	309	4 (1,3)	312	2,05 (0,61; 6,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby neutrofilii	5 (1,6)	309	2 (0,6)	312	2,55 (0,49; 13,24)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczba płytek krwi	2 (0,6)	309	2 (0,6)	312	1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	1 (0,3)	309	0 (0,0)	312	7,46 (0,15; 376,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

### 6.3. Dane długookresowe

Ocenę bezpieczeństwa ENZ+ADT względem ADT w dłuższym horyzoncie czasowym przeprowadzono na podstawie badania *ARCHES* (publikacja *Armstrong 2022*) w oparciu o analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE), w tym:

- TEAE prowadzących do zgonu;
- TEAE związanych z badanym lekiem;
- TEAE specjalnego zainteresowania;
- TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia;
- TEAE ogółem.

Dla daty odcięcia danych 28.05.2021 r. mediana czasu obserwacji w badaniu *ARCHES* wynosiła 44,6 miesiąca. Należy podkreślić, że czas trwania leczenia znacznie się różnił między grupami. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła w grupie ENZ+ADT 40,2 miesiąca (zakres: 0,2; 58,1) a w grupie ADT 13,8 miesiąca (zakres: 0,2; 27,6). Całkowita ekspozycja na leczenie wyniosła natomiast 1 521,5 pacjentolat w grupie ENZ+ADT oraz 733,2 pacjentolat w grupie ADT.

Różnica w czasie leczenia wynika z faktu, iż po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu *ARCHES* zostało zniesione, a chorzy w grupie ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. W przypadku ramienia kontrolnego TEAE zbierano w okresie leczenia ADT i do 30 dni po ostatniej dawce lub do dnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia ENZ+ADT w ramach otwartej fazy badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęło leczenie enzalutamidem. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla chorych leczonych ENZ+ADT lub ADT i równocześnie odstąpiono od przedstawienia danych bezpieczeństwa dla populacji, która zmieniła leczenie w okresie obserwacji (ADT → ENZ+ADT).

W związku ze znacznymi różnicami w czasie leczenia między grupą badaną a kontrolną, zrezygnowano z obliczania parametrów OR, RD i NNH oraz określenia istotności statystycznej. Obliczenie parametrów w przypadku tak różnych okresów zbierania danych w porównywanych ramionach mogłoby być obarczone znacznym ryzykiem błędu i prowadzić do wyciągnięcia niewłaściwych wniosków. Należy oczekiwać, że w niemal 3-krotnie dłuższym okresie leczenia liczba raportowanych zdarzeń również będzie większa. W tym przypadku **głównym źródłem porównania bezpieczeństwa ENZ+ADT vs ADT powinny być dane wyrażone jako pacjentolata**, dlatego zdecydowano o przedstawieniu danych skorygowanych o czas ekspozycji na leczenie, opublikowanych przez autorów badania.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

### 6.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły u ok. 5% chorych z grupy badanej i ok. 2% chorych z grupy kontrolnej. **Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem.** Podczas gdy w grupie kontrolnej 1 zdarzenie zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.

W publikacji *Armstrong 2022* podkreślono, że częstość występowania TEAE w dłuższym okresie obserwacji była spójna z wynikami analizy pierwotnej. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane wskazują, że długotrwałe stosowanie ENZ+ADT było dobrze tolerowane przez chorych i nie prowadziło do wystąpienia żadnych nowych zdarzeń w związanych z toksycznością, co stanowi kluczową kwestię dla klinicystów przy wyborze leczenia systemowego chorych z zaawansowanym rakiem prostaty .

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 37.  
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	ENZ+ADT		ADT	
			n (%)	N	n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem						
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	TEAE prowadzące do zgonu ogółem	30 (5,2)	572	12 (2,1)	574
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu ogółem	0 (0,0)		1 (0,2)	
		TEAE związane z leczeniem ogółem	339 (59,3)		273 (47,6)	
		TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia ogółem	224 (39,2)		160 (27,9)	
		TEAE specjalnego zainteresowania ogółem	416 (72,7)		327 (57,0)	
		TEAE ogółem	520 (90,9)		504 (87,8)	

## 6.3.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia

### 6.3.2.1. TEAE związane z leczeniem

Do najczęściej obserwowanych TEAE związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia zarówno w grupie ENZ+ADT jak i ADT należały uderzenia gorąca (odpowiednio 23,3% i 18,3%) oraz zmęczenie (odpowiednio 19,2% i 11,7%).

TEAE związane z leczeniem o 3.-4. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej raportowano nadciśnienie, które odnotowano u 3,8% i 0,9% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,2% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 38.

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem (występujących u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek z grup)

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Nadciśnienie	Dowolny	44 (7,7)	572	20 (3,5)	574
			3.-4.	22 (3,8)		5 (0,9)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Nudności	Dowolny	35 (6,1)	572	16 (2,8)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Ból stawów	Dowolny	33 (5,8)	572	18 (3,1)	574
			3.-4.	1 (0,2)		1 (0,2)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Uderzenia gorąca	Dowolny	133 (23,3)	572	105 (18,3)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
		Zmęczenie	Dowolny	110 (19,2)		67 (11,7)	
			3.-4.	5 (0,9)		7 (1,2)	
		Astenia	Dowolny	33 (5,8)		19 (3,3)	
			3.-4.	7 (1,2)		2 (0,3)	

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
<i>ARCHES</i> (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	36 (6,3)	572	25 (4,4)	574
			3.-4.	1 (0,2)		1 (0,2)	

### 6.3.2.2. TEAE specjalnego zainteresowania

W ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w czasie leczenia.

Analiza występowania zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolat wykazała, że najczęstszymi TEAE specjalnego zainteresowania o dowolnym stopniu nasilenia były zdarzenia mięśniowo-szkieletowe oraz zmęczenie. W przypadku zdarzeń mięśniowo-szkieletowych wartość współczynnika wyniosła 26,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ+ADT oraz 35,1 zdarzeń na 100 pacjentolat w ADT. Z kolei w przypadku zmęczenia było to 14,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ+ADT oraz 17,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ADT. Należy zwrócić uwagę, że mimo iż zdarzenia mięśniowo-szkieletowe oraz zmęczenie zgłoszono u większego odsetka chorych w grupie badanej to po korekcie uwzględniającej czas leczenia zdarzenia te występowały częściej w grupie kontrolnej.

Najczęstszym TEAE specjalnego zainteresowania o 3.-4. stopniu nasilenia było natomiast nadciśnienie, wartość współczynnika wyniosła 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie badanej oraz 1,8 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Nadciśnienie o 3.-4. stopniu nasilenia również raportowano u większego odsetka chorych w grupie badanej, jednak korekta uwzględniającej czas leczenia wskazuje na podobną częstość występowania tego zdarzenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.  
Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		ENZ+ADT	ADT
				n (%)	N	n (%)	N	Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Drugi nowotwór pierwotny	Dowolny	22 (3,8)	572	11 (1,9)	574	1,5	1,9
			3.-4.	15 (2,6)		7 (1,2)		1,1	1,0
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Obrzęk naczynioruchowy	Dowolny	10 (1,7)	572	1 (0,2)	574	0,7	0,1
			3.-4.	1 (0,2)		0 (0,0)		0,1	0,0
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zaburzenia funkcji poznawczych / pamięci	Dowolny	38 (6,6)	572	15 (2,6)	574	3,0	2,0
			3.-4.	4 (0,7)		0 (0,0)		0,3	0,0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Drgawki	Dowolny	3 (0,5)	572	3 (0,5)	574	0,2	0,4
			3.-4.	3 (0,5)		2 (0,3)		0,2	0,3
		Utrata przytomności	Dowolny	15 (2,6)		2 (0,3)		1,1	0,3
			3.-4.	9 (1,6)		1 (0,2)		0,7	0,1
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		ENZ+ADT	ADT
				n (%)	N	n (%)	N	Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat	
<b>Zaburzenia serca</b>									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Choroba niedokrwienna serca	Dowolny	26 (4,5)	572	11 (1,9)	574	2,0	1,9
			3.-4.	7 (1,2)		8 (1,4)		0,5	1,2
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Nadciśnienie	Dowolny	82 (14,3)	572	39 (6,8)	574	5,8	5,5
			3.-4.	29 (5,1)		13 (2,3)		2,0	1,8
		Inne wybrane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Dowolny	25 (4,4)		10 (1,7)		2,2	1,5
			3.-4.	10 (1,7)		4 (0,7)		0,7	0,7
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zaburzenia wątroby	Dowolny	34 (5,9)	572	34 (5,9)	574	2,8	7,5
			3.-4.	8 (1,4)		4 (0,7)		0,7	1,2
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Wysypka	Dowolny	22 (3,8)	572	10 (1,7)	574	1,7	1,6
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0
		Niepożądana reakcja skórna o ciężkim stopniu nasilenia	Dowolny	1 (0,2)		1 (0,2)		0,1	0,1
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0	0,0
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
			Dowolny	223 (39,0)	572	170 (29,6)	574	26,0	35,1

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT		ENZ+ADT	ADT
				n (%)	N	n (%)	N	Współczynnik zdarzeń na 100 pacjentolat	
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe	3.-4.	14 (2,4)		17 (3,0)		0,1	2,7
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zaburzenia nerek	Dowolny	11 (1,9)	572	4 (0,7)	574	0,9	0,7
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)		0,1	0,0
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zmęczenie	Dowolny	184 (32,2)	572	118 (20,6)	574	14,2	17,2
			3.-4.	16 (2,8)		11 (1,9)		1,7	1,6
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	8 (1,4)	572	4 (0,7)	574	0,7	0,8
			3.-4.	4 (0,7)		2 (0,3)		0,3	0,5
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (0,5)		3 (0,5)		0,5	0,4
			3.-4.	0 (0,0)		0 (0,0)		0,0*	0,0
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<i>ARCHES (Armstrong 2022)</i>	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Upadek	Dowolny	58 (10,1)	572	19 (3,3)	574	5,7	2,7
			3.-4.	7 (1,2)		3 (0,5)		0,7	0,5
		Złamania	Dowolny	77 (13,5)		31 (5,4)		7,0	4,9
			3.-4.	20 (3,5)		9 (1,6)		1,5	1,6

---

\*w publikacji wskazano 1,1 zdarzeń na 100 pacjentolat, należy jednak zwrócić uwagę, że u żadnego chorego nie zgłoszono trombocytopenii o 3.-4. stopniu nasilenia. Jest to prawdopodobnie błąd edytorski, w związku z czym jeśli żaden chory nie doświadczył zdarzenia należy przyjąć że współczynnik wynosi 0 zdarzeń na 100 pacjentolat

---

### 6.3.2.3. TEAE ogółem

Do najczęściej obserwowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (29,9%), zmęczenie (25,0%) i ból stawów (18,2%). Z kolei w grupie ADT były to uderzenia gorąca (22,8%), zmęczenie (16,0%) i ból pleców (12,0%).

TEAE o 3.-4. stopniu nasilenia występowały u niewielkiej liczby chorych w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o 3.-4. stopniu nasilenia było nadciśnienie, które odnotowano u 4,7% i 1,9% chorych odpowiednio w grupie ENZ+ADT i ADT. Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 1,4% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 40.

Częstość występowania TEAE ogółem (występujące u ≥10 % chorych w którejkolwiek z grup)

Badanie (publikacja)	Czas leczenia, mediana DCO	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENZ+ADT		ADT	
				n (%)	N	n (%)	N
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Nadciśnienie	Dowolny	75 (13,1)	572	35 (6,1)	574
			3.-4.	27 (4,7)		11 (1,9)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Ból stawów	Dowolny	104 (18,2)	572	65 (11,3)	574
			3.-4.	2 (0,3)		5 (0,9)	
		Ból pleców	Dowolny	76 (13,3)		69 (12,0)	
			3.-4.	8 (1,4)		5 (0,9)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Uderzenia gorąca	Dowolny	171 (29,9)	572	131 (22,8)	574
			3.-4.	2 (0,3)		0 (0,0)	
		Zmęczenie	Dowolny	143 (25,0)		92 (16,0)	
			3.-4.	8 (1,4)		8 (1,4)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>							
ARCHES (Armstrong 2022)	ENZ+ADT: 40,2 mies. ADT: 13,8 mies. DCO: 28.05.2021	Upadek	Dowolny	58 (10,1)	572	19 (3,3)	574
			3.-4.	7 (1,2)		3 (0,5)	

## 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

- 1 publikację EMA [ChPL Xtandi™];
- 1 publikację FDA [FDA 2022];
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [ADRReports 2023];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2023].

### 7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Ryzyko napadu drgawkowego

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

##### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

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

##### Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u chorych leczonych enzalutamidem. W badaniach klinicznych 3. fazy najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u chorych leczonych enzalutamidem oraz częściej niż w przypadku placebo, były rak pęcherza moczowego (0,3%), gruczolakorak okrężnicy (0,2%), rak przejściowokomórkowy (0,2%) i rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (0,1%).

##### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

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

### Zaburzenia czynności nerek

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

### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

### Istniejące choroby układu krążenia

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

### Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u chorych przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed

rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi™ należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes*.

### Stosowanie w czasie chemioterapii

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

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xtandi™ zawiera 57,8 mg sorbitolu (E420) w kapsułce miękkiej.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła. Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane podczas stosowania enzalutamidu. Przepisując produkt leczniczy Xtandi™, należy poinformować chorych o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle obserwować stan pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.

#### 7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze złamanie i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwienną serca i napady drgawkowe. Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% chorych leczonych enzalutamidem, u 0,2% chorych otrzymujących placebo i u 0,3% chorych leczonych bikalutamidem. U chorych leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

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

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

Tabela 41.

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

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

\*zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

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

^obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości  
Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Xtandi™*

### 7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 24 (0,5%) chorych spośród 4 403 chorych leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u 4 (0,2%) chorych otrzymujących placebo i u 1 (0,3%) chorego, któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono chorych, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W jednoramiennym badaniu *UPWARD*<sup>15</sup> oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 (2,2%) z 366 chorych leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

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

#### Choroba niedokrwienna serca

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 3,9% chorych leczonych enzalutamidem w połączeniu z ADT w porównaniu z 1,5% chorych otrzymujących placebo w połączeniu z ADT. U 15 (0,4%) chorych leczonych enzalutamidem i 2 (0,1%) chorych leczonych placebo wystąpiło zdarzenie w postaci choroby niedokrwiennej serca, która doprowadziła do zgonu.

## 7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie *FDA 2022*

W dokumencie z 2022 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enzalutamidu:

<sup>15</sup> badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie dot. chorych na przerzutowego CRPC [*Slovin 2018*]

- drgawki: raportowane u 0,5% chorych ogółem oraz u 2,2% chorych z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia. Należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia drgawek w czasie leczenia;
- PRES: należy przerwać terapię ENZ w przypadku wystąpienia PRES;
- nadwrażliwość: w 7 randomizowanych badaniach klinicznych ENZ obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy (0,5% chorych), języka (0,1% chorych) lub warg (0,1% chorych). Po wprowadzeniu ENZ do obrotu zgłaszano obrzęk gardła. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nadwrażliwości zaleca się czasowe odstawienie ENZ i niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości przerwać terapię ENZ;
- choroba niedokrwienna serca: w połączonych danych z 4 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych choroba niedokrwienna serca występowała częściej u chorych w ramieniu ENZ w porównaniu z chorymi w ramieniu PLC (odpowiednio 2,9% vs 1,3% chorych). Zdarzenia niedokrwienne o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiły u 1,4% chorych w ramieniu ENZ w porównaniu do 0,7% chorych w ramieniu PLC. Zdarzenia niedokrwienne doprowadziły do zgonu u 0,4% chorych w ramieniu ENZ w porównaniu do 0,1% chorych w ramieniu PLC. Wymagane jest monitorowanie objawów choroby niedokrwiennej serca oraz dostosowanie terapii do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia) oraz przerwanie leczenia ENZ w przypadku wystąpienia zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia;
- upadki i złamania: należy ocenić ryzyko złamań i upadków u chorego, a także wdrożyć odpowiednią terapię zgodnie z wytycznymi klinicznymi. W połączonych danych z 4 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych upadki wystąpiły u 11% chorych leczonych ENZ w porównaniu do 4% chorych otrzymujących PLC. Upadki nie były związane z utratą przytomności lub drgawkami. Złamania wystąpiły u 10% chorych leczonych ENZ i u 4% chorych otrzymujących PLC. Złamania o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiły u 3% chorych leczonych ENZ i u 2% chorych otrzymujących PLC. Mediana czasu do wystąpienia złamania wynosiła 336 dni (zakres: 2; 1914 dni) u chorych leczonych ENZ. W badaniach nie przeprowadzono rutynowej oceny gęstości kości i leczenia osteoporozy środkami działającymi na kości;
- toksyczny wpływ na płód: nie określono bezpieczeństwa ENZ u kobiet. Może prowadzić do uszkodzenia płodu i utraty ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym podczas stosowania i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki ENZ.

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

### 7.3. 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 enzalutamidu. 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 zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń układu nerwowego, badań diagnostycznych i zaburzeń żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach i badania diagnostyczne.

Tabela 42.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (data zbierania danych w bazie: 17.07.2023r.)</b>	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 552
Zaburzenia układu nerwowego	4 660
Zaburzenia żołądka i jelit	3 680
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>10 596</b>
Badania diagnostyczne	3 845
<b>Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 16.07.2023r.)</b>	
Zaburzenia układu nerwowego	10 196
Zaburzenia żołądka i jelit	9 680
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>25 145</b>
Badania diagnostyczne	7 725
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7 843



## 7.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Poniżej przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka w oparciu o dokument EMA z 2021 roku, w którym przedstawione dane będące podstawą rejestracji leku. Należy zauważyć, że od momentu publikacji ww. dokumentu w domenę publicznej opublikowano wyniki końcowej analizy przeżycia z badania ARCHES, dlatego część informacji zaprezentowana poniżej nie jest w tym momencie aktualna.

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

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

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

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

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 10\%$ ) TEAE w grupie leczonej enzalutamidem były uderzenia gorąca (27,1% ENZ vs 22,3% PLC) i zmęczenie (19,6% ENZ vs 15,3% PLC). TEAE stopnia 3. lub wyższego zgłaszało 24,3% chorych w grupie ENZ i 25,6% w grupie PLC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE

stopnia  $\geq 3$  były nadciśnienie (3,3% ENZ vs 1,7% PLC), osłabienie (1% ENZ vs 0,5% PLC), progresja nowotworu złośliwego (1% ENZ vs 0,5% PLC) i omdlenie (1% ENZ vs 0,2% PLC).

Ciężkie TEAE zgłaszało 18,2% chorych w grupie ENZ i 19,5% w grupie PLC. Ciężkie TEAE zostały uznane przez badacza za związane z lekiem u 22 (3,8%) chorych w grupie ENZ i 16 (2,8%) chorych w grupie PLC. Leczenie przerwano z powodu TEAE u 7,2% chorych w grupie ENZ i 5,2% w grupie PLC. Zmniejszony apetyt, biegunka i zmęczenie były głównymi TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia. Zmniejszenie dawki i przerwanie dawkowania były konieczne odpowiednio u 4,4% i 7,3% chorych w grupie ENZ w porównaniu z 1,9% i 6,3% chorych w grupie PLC.

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

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

## 8. Ograniczenia

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

- nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla ENZ stosowanego w populacji docelowej;
- w badaniu *ENZAMET* chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT w skojarzeniu z niesteroidowymi antyandrogenami (NSAA). W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA traktowano jako równoważne z PLC (NSAA=PLC). Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT+NSAA [Chen 2020, Marchioni 2020, Sathianathen 2020]. Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się być zasadne.

- w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako *time-to-event* w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznej do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników. [Pope 2020].

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych chorych z hormonowrażliwym rakiem prostaty z przerzutami (mHSPC) z:

- dużą objętością choroby (ang. *high-volume*, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- małą objętością choroby (ang. *low-volume*, LVD).

Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia mHSPC, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- populacja HVD z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu i octanu abirateronu:
  - terapia deprivacją androgenów (ADT);
- populacja LVD:
  - apalutamid (APA),
  - octan abirateronu (ABI),
  - radioterapia (RT).

Badania *ARCHES* i *ENZAMET* umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ADT w populacji HVD. Dla pozostałych leków, które stanowią komparator dla ENZ+ADT w populacji LVD nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator. W celu wykonania porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ względem pozostałych komparatorów w populacji LVD wykonano metaanalizę sieciową.

### 9.1. Skuteczność ENZ vs ADT

Analiza skuteczności ENZ+ADT względem ADT została przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań randomizowanych *ARCHES* i *ENZAMET*.

Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *ENZAMET* wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach wyodrębnionych ze względu na objętość choroby. W populacji docelowej w grupie ENZ+ADT vs ADT obserwowano:

- redukcję ryzyka zgonu o **43%** (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77) u chorych LVD;
- redukcję ryzyka zgonu o **33%** (HR=0,67; 95% CI: 0,55; 0,81) u chorych HVD.

W wariancie dodatkowym metaanalizy OS z badań *ARCHES* i *ENZAMET* uwzględniono OS z badania *ARCHES*, który skorygowano o efekt zmiany leczenia w ramieniu komparatora.

W badaniu *ARCHES* po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC+ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie PLC + ADT rozpoczęło leczenie ENZ. W związku z powyższym zmiana leczenia w ramieniu komparatora może zawyżać jego skuteczność. Metaanaliza wyników w wariancie dodatkowym również wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz populacjach LVD i HVD. **W wariancie dodatkowym w populacji docelowej obserwowano:**

- redukcję ryzyka zgonu o **44%** (HR=0,56; 95% CI: 0,46; 0,67) u chorych **LVD**;
- redukcję ryzyka zgonu o **40%** (HR=0,60; 95% CI: 0,50; 0,72) u chorych **HVD**.

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

- czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu (**rPFS**):
  - w populacji **LVD**: HR=0,25 (95%CI: 0,14; 0,46);
  - w populacji **HVD**: HR=0,43 (95% CI: 0,33; 0,57).
- czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (**TINAT**):
  - w populacji **LVD**: HR=0,39 (95%CI: 0,18; 0,82);
  - w populacji **HVD**: HR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,40).
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (**TSSE**):
  - w populacji **LVD**: HR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,91);
  - w populacji **HVD**: HR=0,59 (95%CI: 0,37; 0,95).
- czas do wystąpienia oporności na kastrację (**TCR**):
  - populacji **LVD**: HR=0,18 (95%CI: 0,10; 0,32);
  - w populacji **HVD**: HR=0,32 (95%CI: 0,24; 0,41).

Średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania w populacji całkowitej. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT. W czasie badania obserwowano również brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla czasu do pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 oraz czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF w populacji całkowitej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 43.**  
Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *ENZAMET*

		Metaanaliza wyników, HR (95% CI)		
Populacja	DCO	OS nieskorygowany o efekt <i>cross-over</i> z badania <i>ARCHES</i> – wariant podstawowy	OS skorygowany o efekt <i>cross-over</i> z badania <i>ARCHES</i> – wariant dodatkowy	TPSA
TP	28.05.2021 – <i>ARCHES</i> 19.01.2022 – <i>ENZAMET</i>	0,63 (0,54; 0,75)	0,58 (0,49; 0,69)	0,34 (0,24; 0,47)
LVD		0,57 (0,42; 0,77)	0,56 (0,46; 0,67)	X
HVD		0,67 (0,55; 0,81)	0,60 (0,50; 0,72)	X

Metaanalizę wyników dla OS przeprowadzono dla najdłuższych dostępnych dat odcięcia tj. dla DCO 28.05.2021 z badania *ARCHES* oraz DCO: 19.01.2022 z badania *ENZAMET*.\* W wariancie dodatkowym metaanalizy uwzględniono OS skorygowany o efekt *cross-over* z badania *ARCHES* tj. OS skorygowany o zmianę leczenia w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, że nie dysponowano wynikami HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji HVD i LVD w wariancie dodatkowym dla ww. populacji uwzględniono HR<sub>OS</sub> po dopasowaniu dla populacji całkowitej (0,57 (95% CI: 0,45; 0,70)).

**Tabela 44.**  
Podsumowanie pozostałych kluczowych wyników z badania *ARCHES*

		Badanie <i>ARCHES</i> ; HR (95% CI)						
Populacja	DCO	rPFS wg BICR	TINAT	TSSE	TCR	Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-P	Czas do pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg QLQ-PR25	Czas do progresji bólu wg BPI-SF
TP	28.05.2021	X	0,38 (0,31; 0,48)	0,49 (0,37; 0,65)	0,39 (0,33; 0,47)	0,92 (0,80; 1,07)	0,88 (0,73; 1,05)	0,96 (0,83; 1,10)
TP	14.10.2018	0,39 (0,30; 0,50)	0,28 (0,20; 0,40)	0,52 (0,33; 0,80)	0,28 (0,22; 0,36)	0,96 (0,81; 1,14)	0,88 (0,72; 1,08)	0,92 (0,78; 1,07)
LVD		0,25 (0,14; 0,46)	0,39 (0,18; 0,82)	0,25 (0,07; 0,91)	0,18 (0,10; 0,32)	X	X	X
HVD		0,43 (0,33; 0,57)	0,27 (0,18; 0,40)	0,59 (0,37; 0,95)	0,32 (0,24; 0,41)	X	X	X

## 9.2.



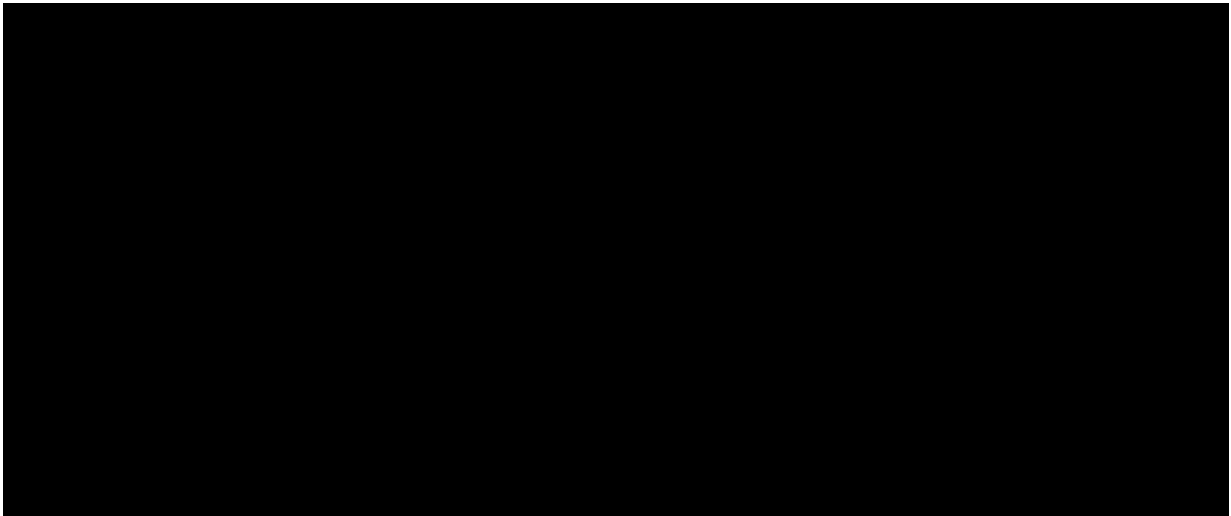
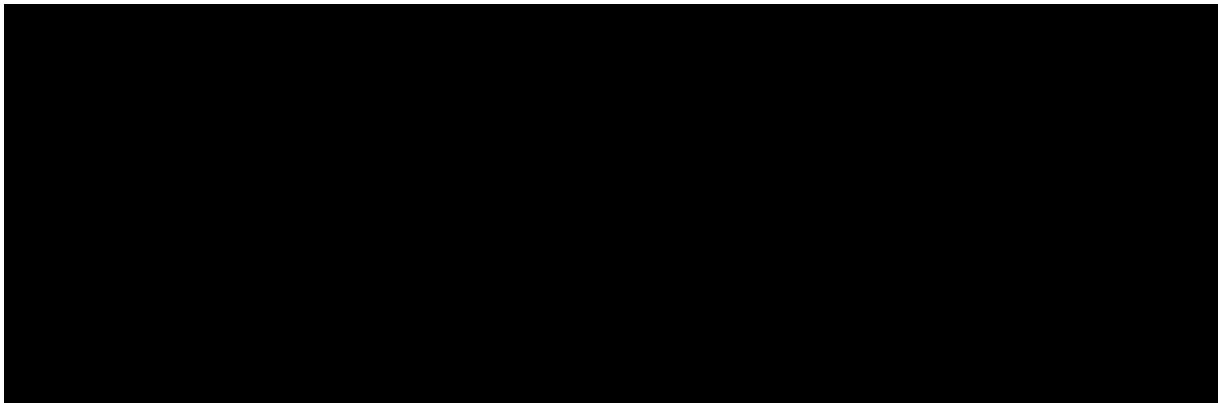


Tabela 45.

Tabela 46.



### 9.3. Bezpieczeństwo enzalutamidu

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

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie badania *ARCHES* (DCO: 14.10.2018) częstość występowania zdarzeń w grupie ENZ+ADT vs ADT wyniosła odpowiednio:

- AE prowadzące do zgonu ogółem: 2,4% vs 1,7%;
- SAE związane z badanym lekiem ogółem: 3,8% vs 2,8%
- SAE ogółem: 18,2% vs 19,5%;
- SAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 14,7% vs 15,7%;
- AE związane z badanym lekiem ogółem: 53,0% vs 46,7%;
- AE związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 2,8% vs 2,1%;
- AE ogółem: 85,1% vs 85,9%;
- AE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 24,3% vs 25,6%;
- AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 7,2% vs 5,2%;
- AE prowadzące do redukcji dawki badanego leku: 4,4% vs 1,9%;
- AE prowadzące do tymczasowego zaprzestania stosowania badanego leku: 7,3% vs 6,3%.

Spośród wszystkich AE prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. W grupie kontrolnej jedno zdarzenie (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego) zostało ocenione przez badacza jako związane z leczeniem.



Dla głównych grup zdarzeń **różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano wyłącznie** w przypadku AE związanych z badanym lekiem oraz AE prowadzących do redukcji dawki badanego leku.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%). Z kolei w grupie PLC+ADT były to uderzenia gorąca (22,3%), zmęczenie (15,3%) i ból pleców (10,8%).

**Dla żadnego z poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w ocenie uwzględnione te zdarzenia, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek grupie) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.**

## 9.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Xtandi™* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami drgawek lub z ryzykiem ich wystąpienia czy możliwości wystąpienia PRES podczas terapii ENZ. Najczęściej występujące działania niepożądane (określone jako bardzo częste tj. występujące  $\geq 1/10$  chorych) obejmowały: uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenię, zmęczenie i upadek.



Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii ENZ najczęściej występują zaburzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

## 9.5. Wnioski

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Terapia ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Lek ten ma ugruntowaną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych mHSPC. Jest to terapia preferowana przez wszystkie organizacje publikujące wytyczne kliniczne leczenia taka prostaty.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wyników ENZ+ADT względem ATD u chorych na mHSPC można stwierdzić, iż terapia z zastosowaniem enzalutamidu pozwala istotnie statystycznie

---

wydłużyć czas przeżycia chorych. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji radiograficznej lub zgonu, progresji klinicznej, pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, pierwszego wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym czy wystąpienia oporności na kastrację.   


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

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

---

## 10. Dyskusja

Wyniki porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują, iż terapia enzalutamidem pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas przeżycia chorych w porównaniu z ADT. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji radiograficznej lub zgonu, progresji klinicznej, pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, pierwszego wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym czy wystąpienia oporności na kastrację, w porównaniu z ADT. Efekty te obserwowano w populacji całkowitej, a także populacji z małą objętością choroby (LVD) oraz z dużą objętością choroby (HVD). Dla pozostałych leków, które stanowią komparator dla ENZ+ADT w populacji LVD nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator, dlatego w ramach niniejszego raportu przeprowadzono metaanalizę sieciową.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 2 badania RCT dotyczące oceny enzalutamidu w populacji wnioskowanej tj. *ARCHES* i *ENZAMET*. Z kolei dla komparatorów włączono 5 badań: *STAMPEDE-2*, *LATITUDE*, *TITAN*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD*. Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach *ARCHES* i *ENZAMET* oceniono jako niskie. W badaniach dla komparatorów ryzyko to oceniono również jako niskie w przypadku badań *LATITUDE* i *TITAN* oraz jako umiarkowane w przypadku badań *STAMPEDE-2*, *STAMPEDE-4* i *HORRAD*.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie dla populacji docelowej uwzględniono jedynie badania randomizowane. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla enzalutamidu stosownego u chorych LVD i HVD. Należy również podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W badaniu *ARCHES* i *ENZAMET* chorzy w grupie badanej stosowali enzalutamid w skojarzeniu z ADT. W badaniu *ARCHES* chorzy w grupie kontrolnej stosowali ADT+PLC. Z kolei w badaniu *ENZAMET* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali ADT w skojarzeniu z NSAA, przy czym w badaniu *ENZAMET* terapia NSAA obejmowała bikalutamid, nilutamid lub flutamid. W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, zgodnie z którym terapie stosowane w ramach NSAA

traktowano jako równoważne z PLC. Zgodnie z tym twierdzeniem w badaniu *ENZAMET* porównywano skuteczność ENZ+ADT vs ADT. Założenie to opiera się na fakcie, że terapie NSAA mają ograniczoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych [Sathianathen 2020]. Jest to również podejście, które przyjęto w odnalezionych przeglądach systematycznych z metaanalizą wyników badań porównujących ENZ+ADT z grupą kontrolną, w której chorzy stosowali ADT + NSAA (np. *Mandel 2023, Chen 2020*). Należy również zauważyć, że w części badań dla komparatora dozwolone było stosowanie terapii NSAA, przy czym nie zawsze określono jaki lek był dopuszczony do stosowania z puli niesteroidowych antyandrogenów oraz ilu chorych ostatecznie go stosowało. W związku z powyższym zaproponowane podejście wydaje się zasadne.


**Na podstawie metaanalizy badań *ARCHES* i *ENZAMET* stwierdzono, iż u mężczyzn chorych na mHSCP terapia enzalutamidem przyczyniła się do znamiennego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z ADT.**






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

Kolejnym ważnym aspektem związanym z rakiem prostaty są objawy ze strony układu moczowego. Objawy te mogą pojawić się w wyniku progresji guza lub być wynikiem wprowadzonego leczenia [Biers 2017]. Objawy, takie jak częste oddawanie moczu, powszechnie występują u mężczyzn po zastosowaniu początkowego leczenia, a z czasem mogą ulegać poprawie, stać się trwałym efektem niepożądanym leczenia lub nasilać się wraz z wiekiem chorego [Faithfull 2011; Quek 2005]. Utrzymanie jakości życia chorych oraz

kontrola objawów stanowią ważny element leczenia mHSPC. Na podstawie wyników badania *ARCHES* stwierdzono, iż skojarzenie ENZ z ADT nie ma istotnego wpływu na pogorszenie objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25. Z kolei średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania w grupie badanej był wysoki i utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia chorych wg FACT-P.

Odnotowane zdarzenia niepożądane były znane, w większości łatwe do opanowania i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ. W przypadku NMA odstąpiono od oceny bezpieczeństwa. W badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych *jako time-to-event* w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach NMA wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy również zauważyć, że badania RCT często nie zapewniają odpowiedniej mocy statystycznej do wykrywania niekorzystnego wpływu interwencji ze względu na rekrutację chorych niskiego ryzyka lub małą częstość odnotowanych zdarzeń. Dlatego podejście NMA do porównania wyników w zakresie bezpieczeństwa różnych interwencji podlega ograniczeniom metodologicznym i może nie zapewniać istotnych wyników, szczególnie w badaniach onkologicznych.

Do analizy włączono także przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki dla populacji HVD i LVD. Należy zwrócić uwagę, że wyniki opublikowane w odnalezionych opracowaniach wtórnych mogą nie uwzględniać najnowszych danych z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. Najnowsze dane z tych badań zostały opublikowane w 2023 roku, dla znacznie dłuższych okresów obserwacji (OBS). 

Większość wniosków autorów była zbieżna z wynikami zaprezentowanymi w raporcie.

Chorzy z rakiem przerzutowym mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi w stadium lokalnie zaawansowanym lub rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego. W Polsce rak gruczołu krokowego jest pierwszym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn [KRN 2023]. Według danych z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*), 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami odległymi w momencie rozpoznania raka prostaty wynosi jedynie 30% [Noone 2018]. Z kolei mediana przeżycia całkowitego u chorych z nowo

rozpoznanym rakiem prostaty z przerzutami, którzy zostali rozpoznani w latach 2004-2012 wyniosła 25 miesięcy [Bernard 2017].

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

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi standardowe leczenie mHSPC opiera się na 5 lekach, które obejmują: enzalutamid, octan abirateronu, apalutamid, darolutamid i docetaksel. Mimo, że ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to skuteczność terapii wciąż można zwiększyć poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich skuteczność została poparta wysokiej jakości dowodami naukowymi.

Populacja wnioskowana obejmuje chorych z mHSPC z **dużą objętością (HVD)** choroby z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz z **małą objętością choroby (LVD)**. Dla populacji HVD, u której nie można zastosować DOC i ABI, np. ze względu na stan zdrowia czy tolerancję leczenia, jedyną terapią finansowaną w warunkach polskich jest ADT w monoterapii. Jak wskazują aktualne wytyczne kliniczne nie jest to leczenie optymalne. Dopuszcza się zastosowanie ADT w monoterapii wyłącznie, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. Z kolei w populacji LVD możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmują apalutamid, octan abirateronu oraz radioterapię. W populacji LVD nie zaleca się stosowania docetakselu, jest to terapia rekomendowana w populacji z dużą objętością choroby [ASCO 2023, NCCN 2023].

Należy zauważyć, że octan abirateronu jest zarejestrowany u nowo zdiagnozowanych chorych z mHSPC z grupy wysokiego ryzyka i jest stosowany w skojarzeniu ze steroidami, które mogą być związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych [ChPL Zytiga®]. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest większe podczas dłuższego stosowania kortykosteroidów (ponad 2-3 miesięcy) lub powtarzanych, krótkich kursów leczenia. Wyższa dawka kortykosteroidów wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Potencjalne zdarzenie niepożądane raportowane podczas stosowania GKS obejmują m.in.

osteoporozę, przyrost masy ciała czy zakażenia. Ponadto wykazano, że przy długotrwałym stosowaniu, GKS mogą powodować szereg zdarzeń niepożądanych, do których należą m.in. zmiany w metabolizmie tkanki kostnej, zaburzenia immunologiczne, zwiększenie ryzyka hiperglikemii i cukrzycy, niekorzystny wpływ na nastrój i funkcje poznawcze oraz osłabienie mięśni [Auchus 2014]. Podczas stosowania octanu abirateronu należy regularnie monitorować stan chorego. Octan abirateronu może bowiem powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów, co jest następstwem zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów wynikającego z hamowania CYP17. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. Stosowanie glikokortykosteroidów może również nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u chorych z cukrzycą. Należy zachować ostrożność podczas stosowania octanu abirateronu u chorych, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u chorych z niewydolnością serca), ciężkiej lub niestabilnej dławicy piersiowej, niedawno przebytego zawału serca lub arytmii komorowej oraz u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [ChPL Zytiga®]. W związku z powyższym octan abirateronu może nie być odpowiedni dla wszystkich chorych, w tym dla chorych z cukrzycą, słabą kontrolą glikemii, niewydolnością serca lub z zastojem płynów w organizmie. Należy zauważyć, że leczenie enzalutamidem nie wymaga jednoczesnego stosowania GKS, co oznacza że chorzy poddani tej terapii nie są narażeni na działania niepożądane związane z terapią GKS.

W przypadku radioterapii kluczowym wyzwaniem jest dobranie odpowiednich maksymalnych dawek promieniowania docierających do komórek nowotworowych przy jednoczesnej minimalizacji uszkodzeń zdrowej tkanki. Powodzenie radioterapii w zwalczaniu guza zależy głównie od całkowitej dawki podanej w trakcie leczenia, zaś tolerancja na promieniowanie tkanek prawidłowych stanowi pewne ograniczenie w doborze maksymalnych dawek. Wykorzystywane promieniowanie jonizujące w radioterapii powoduje uszkodzanie struktur komórkowych, odpowiedzialnych za podstawowe procesy komórkowe. Wraz ze wzrostem całkowitej dawki promieniowania wzrasta prawdopodobieństwo rozwoju toksyczności. Relacje dawka-odpowiedź promieniowania dla normalnych tkanek mają próg przy niskich dawkach - które nie wywołują reakcji - i nasycają się przy wysokich dawkach. Niewielkie zmiany w dawce powodują stosunkowo duże różnice w toksyczności. Późne powikłania mają charakter postępujący i zazwyczaj nieodwracalny [Rzewuska 2021].

Z kolei leczenie apalutamidem może być związane ze skórnymi zdarzeniami niepożądanymi. W badaniach klinicznych działania niepożądane w postaci wysypki skórnej zgłaszano u 26% chorych leczonych apalutamidem. Wysypki skórne stopnia 3. (zdefiniowane jako pokrycie >30% powierzchni ciała) zgłaszano podczas leczenia apalutamidem u 6% chorych. Wysypka skórna

---

doprowadziła do przerwania leczenia apalutamidem u 7% chorych. Dodatkowo obserwowano także wystąpienie choroby niedokrwiennej serca i niedokrwienego zaburzenia naczyniowego mózgu, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu [ChPL Erleada®].

**Ważnym aspektem przy wyborze terapii jest również jej profil toksyczności sercowo-naczyniowej.** Należy podkreślić, że w wytycznych kardio-onkologicznych wydanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podkreślono, że enzalutamid cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w kontekście toksyczności sercowo-naczyniowej, szczególnie w porównaniu z ABI i APA. W wytycznych ESC wskazano, że niewydolność serca występuje częściej (częstość od 1 do <10%) w przypadku ABI i APA niż w przypadku ENZ (częstość niewydolności serca nieznana/niemożliwa do oceny). Dodatkowo w przypadku enzalutamidu ryzyko wydłużenia QTcF < 10 ms jest niskie. Aspekt ten jest kluczowy, ponieważ zdarzenia sercowo-naczyniowe są częstą przyczyną zgonów chorych na raka prostaty [ESC 2022].

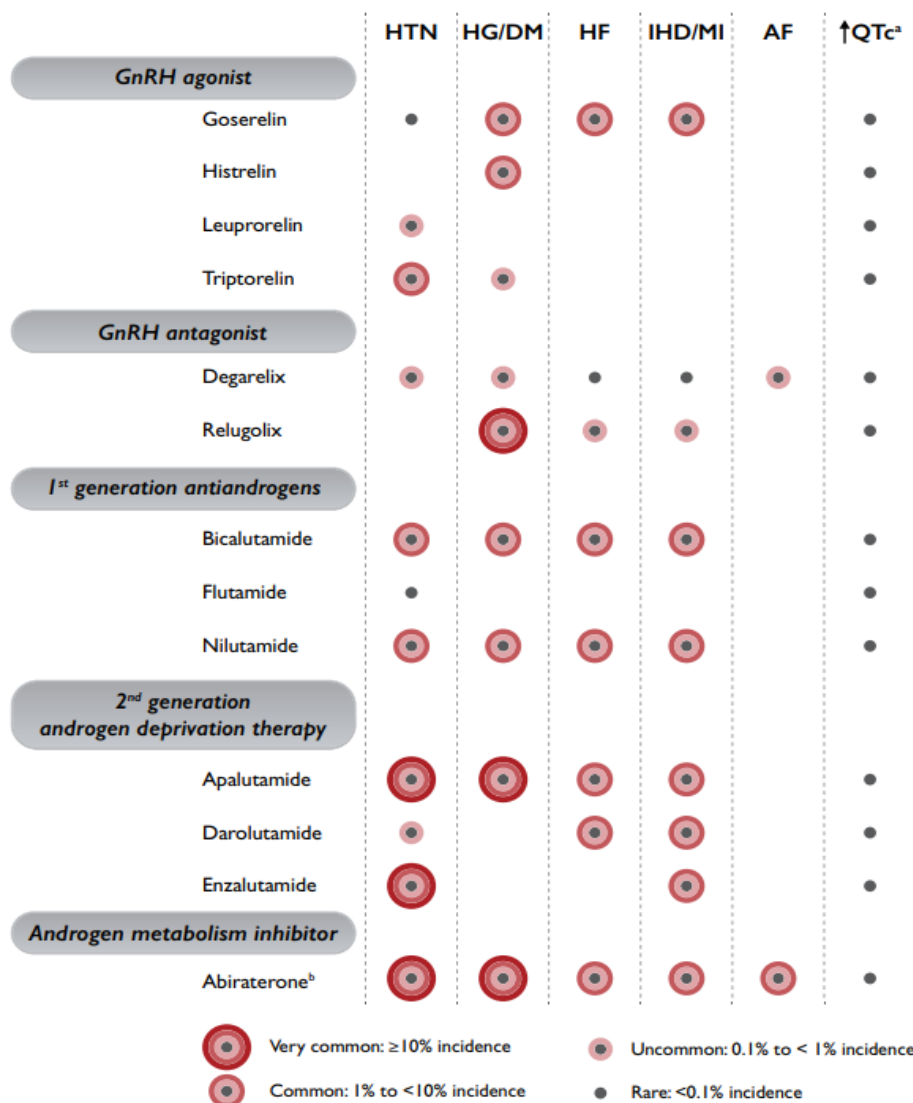
Szczegóły przedstawiono poniżej.

---



Rysunek 13.

Profil toksyczności sercowo-naczyniowej związana z terapią deprywacji androgenów



AF, ang. *atrial fibrillation* – migotanie przedsionków, ↑QTc, ang. *corrected QT interval prolongation* – skorygowane wydłużenie odstępu QT, HG, ang. *hyperglycaemia* – hiperglikemia, DM, ang. *diabetes mellitus* – cukrzyca HF, ang. *heart failure* – niewydolność serca, IHD, ang. *ischaemic heart disease* – choroba niedokrwienna serca, MI, ang. *myocardial infarction* – zawał mięśnia sercowego, GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropiny

Działania niepożądane zgłaszane w wielu badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

<sup>a</sup> terapia deprywacją androgenów może wydłużać odstęp QT. U chorych z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w wywiadzie oraz u chorych otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*

<sup>b</sup> zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QTc w połączeniu z terapią deprywacji androgenów. Rycina opracowana na podstawie informacji o zaleceniach EMA i FDA

Źródło: ESC 2022

---

Na konferencji *Kontrowersje w Urologii i Uroonkologii Wydawnictwa Termedia*, lek. Anna Czech z Katedry i Kliniki Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie zaprezentowała wykład dotyczący leczenia chorych na hormonowrażliwego raka stercza z przerzutami (mHSPC). Specjalistka zwróciła uwagę, że choć ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to skuteczność terapii wciąż można poprawić. Jak podkreśliła, w Polsce skuteczność leczenia można poprawić poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich skuteczność została poparta wysokiej jakości dowodami naukowymi. Lek. Anna Czech wskazała na konieczność jak najszybszego wprowadzenia możliwości wyboru różnych form leczenia skojarzonego w Polsce [Czech 2021].

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

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

---

## 11. Załączniki

### 11.1. ARCHES – analiza wrażliwości

Po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC + ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie 180 (31,3%) z 576 chorych w grupie PLC + ADT rozpoczęła leczenie ENZ. Reszta chorych kontynuowała pierwotnie przypisane leczenie. Autorzy analizy przeprowadzili dodatkowo analizę wrażliwości, która miała skorygować efekt zmiany leczenia w grupie ADT + PLC.

Tabela 47.

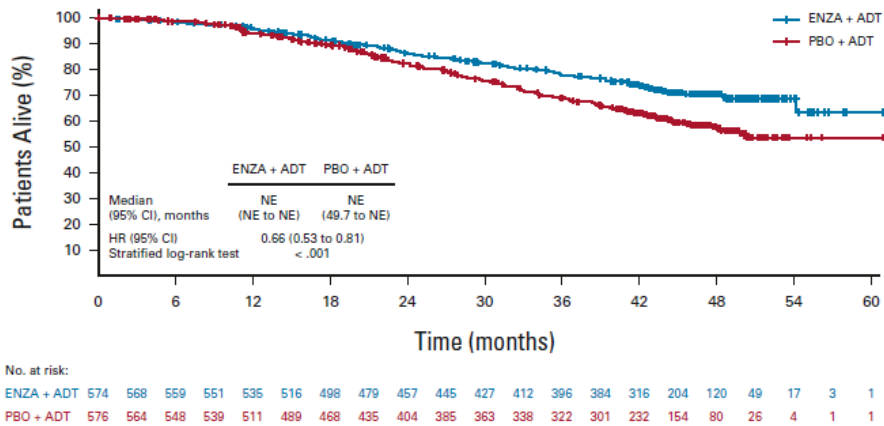
Wyniki z badania ARCHES – analiza wrażliwości

Badanie (publikacja)	Mediana OBS DCO	Populacja	ENZ+ADT		ADT		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS								
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	47,7 (43,3; n/o)	576	0,57 (0,45; 0,70)	TAK; p<0,001
rPFS wg IA								
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021	TP	49,8 (47,28; n/o)	574	n/o (23,37; n/o)	576	0,55 (0,44; 0,67)	TAK
TPSA [mies.]								
ARCHES (Armstrong 2022)	44,6 mies. Data odcięcia: 28.05.2021	TP	n/o (n/o; n/o)	574	16,6 (13,8; 19,45)	576	0,19 (0,14; 0,24)	TAK

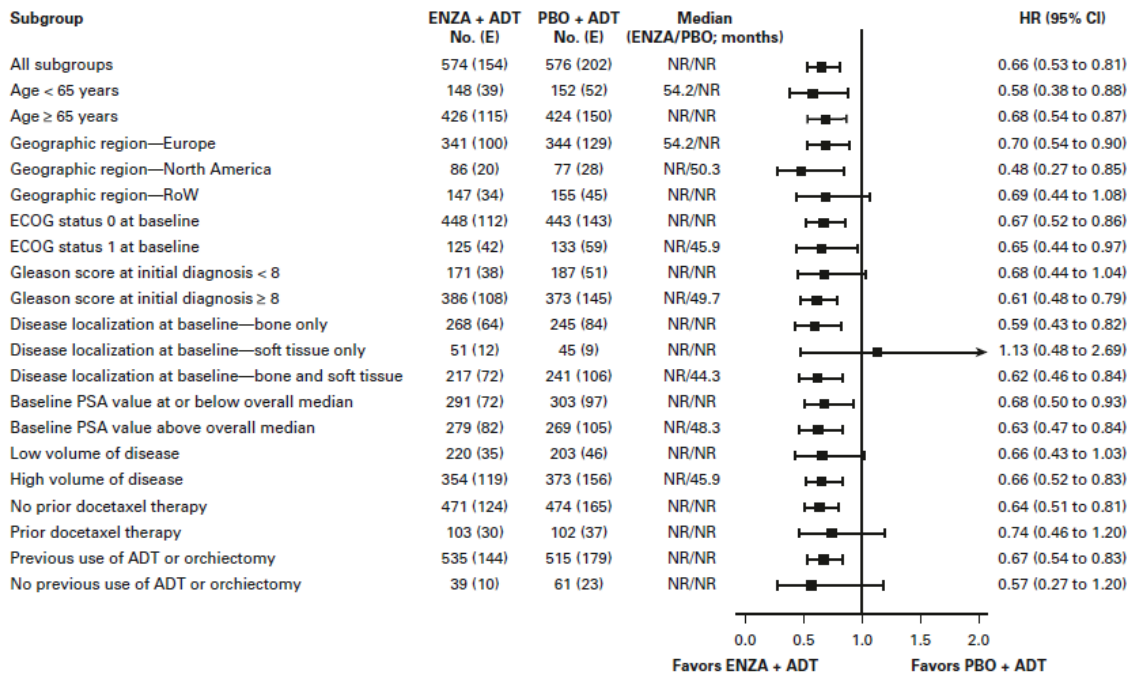
## 11.2. ARCHES – wyniki w podgrupach

Rysunek 14.

Wyniki końcowego OS z badania ARCHES; DCO: 28.05.2021 r.



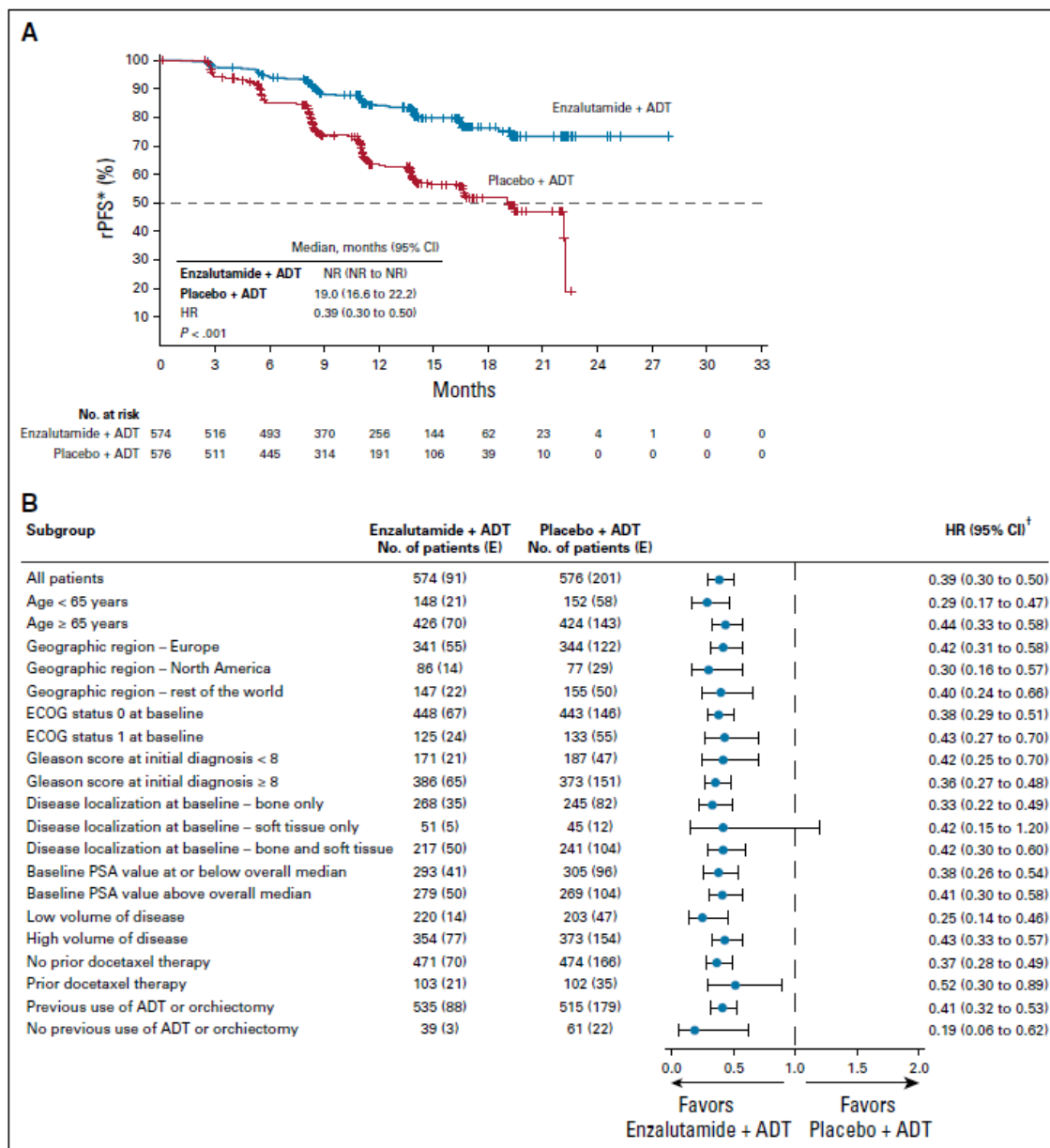
### B



Źródło: Armstrong 2022

Rysunek 15.

Wyniki końcowego rPFS z badania ARCHES; DCO: 14.10.2018 r.



Źródło: Armstrong 2019

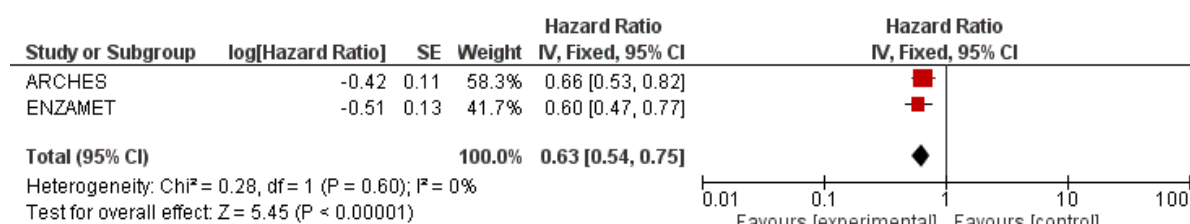
## 11.3. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

### 11.3.1. Czas przeżycia całkowitego – wariant podstawowy

#### 11.3.1.1. Populacja TP (TP)

Rysunek 16.

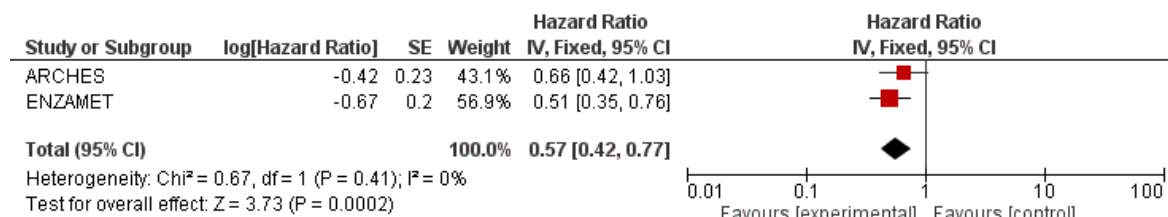
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i ENZAMET (parametr HR)



#### 11.3.1.2. Chorzy z małą objętością choroby (LVD)

Rysunek 17.

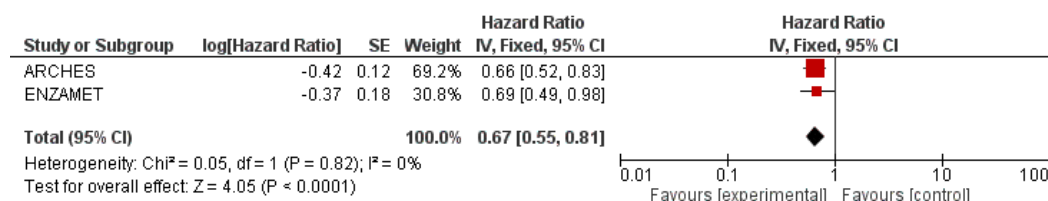
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i ENZAMET (parametr HR)



#### 11.3.1.3. Chorzy z dużą objętością choroby (HVD)

Rysunek 18.

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

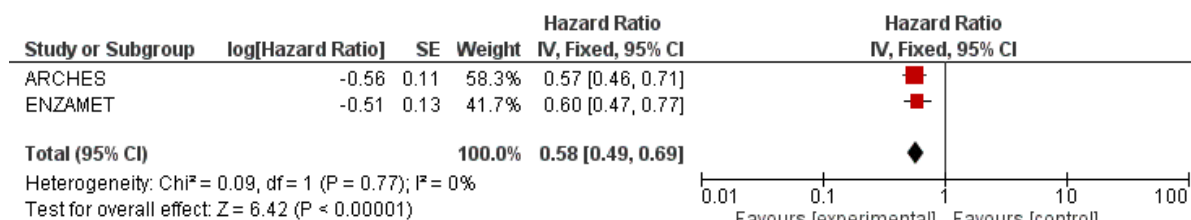


## 11.3.2. Czas przeżycia całkowitego – wariant dodatkowy

### 11.3.2.1. Populacja TP (TP)

Rysunek 19.

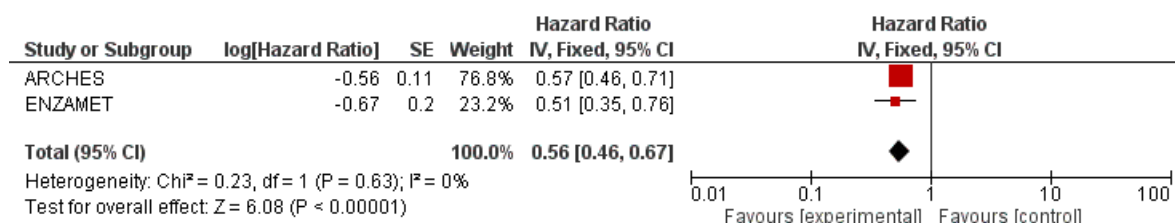
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i ENZAMET (parametr HR)



### 11.3.2.2. Chorzy z małą objętością choroby (LV)

Rysunek 20.

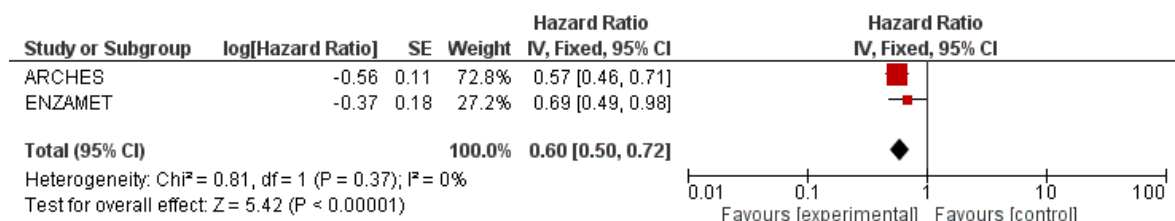
Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań ARCHES i ENZAMET (parametr HR)



### 11.3.2.3. Chorzy z dużą objętością choroby (HV)

Rysunek 21.

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

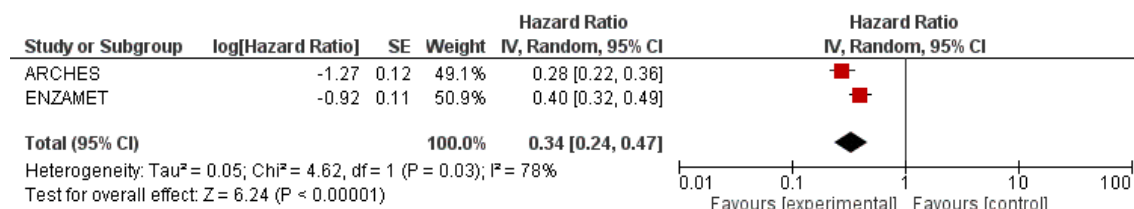


### 11.3.3. Czas do progresji PSA (TPSA)

#### 11.3.3.1. Populacja TP (TP)

Rysunek 22.

Czas do progresji PSA; metaanaliza wyników badań *ARCHES* i *ENZAMET* (parametr HR)





11.4.

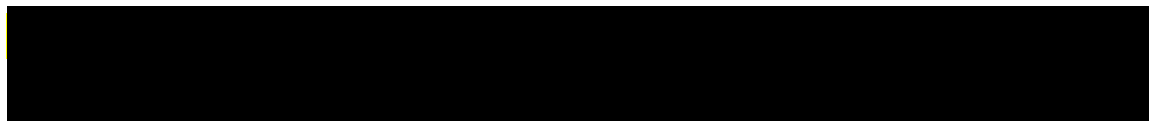


Tabela 48.

A large black rectangular redaction covering the content of Tabela 48.

11.4.2.

Tabela 49.

A large black rectangular redaction covering the content of Tabela 49.

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

Tabela 50

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2023 r.

## 11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 51.

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

	Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
Populacja	#1	("prostatic" OR "prostate")	265 056	355 673	26 832
	#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")	5 222 353	5 444 409	275 223
	#3	#1 AND #2	215 478	284 914	19 384
	#4	("hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	23 127	23 965	1 668
	#5	#3 AND #4	8 092	9 699	957
	#6	("mHSPC" OR "HSPC" OR "ADPC")	2 385	4 958	263
	#7	#5 OR #6	10 067	13 828	1 014
Interwencja	#8	("enzalutamide" OR "xtandi" OR "MDV3100" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100")	3 197	6 972^^	983
	#9	#7 AND #8	463	977	188
	#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	632	n/d

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 184, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 4

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 26.06.2023 r.

Tabela 52.

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

	Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
Populacja	#1	("prostatic" OR "prostate")	265 056	355 673	26 832
	#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")	5 222 353	5 444 409	275 223
	#3	#1 AND #2	215 478	284 914	19 384
	#4	("hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen- sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non- castrate" OR "non castrate" OR "hormone- naive" OR "hormone naive")	23 127	23 965	1 668
	#5	#3 AND #4	8 092	9 699	957
	#6	("mHSPC" OR "HSPC" OR "ADPC")	2 385	4 958	263
	#7	#5 OR #6	10 067	13 828	1 014
Interwencje	#8	("radiotherapy" OR "radiotherapies" OR "radiation" OR "irradiation" OR "bioradiant" OR "bucky ray" OR "bucky therapy" OR "radio therapy" OR "radio treatment" OR "radiotreatment" OR "radiohypophysectomy" OR "radiology" OR "roentgen" OR "rontgen" OR "x ray" OR "x-ray")	2 348 663	1 502 633^^	104 834
	#9	("abiraterone" OR "Zytiga" OR "CB 7630" OR "CB-7630" OR "CB7630")	3 244	6 797^^	1 124
	#10	("apalutamide" OR "Erleada" OR "ARN-509" OR "ARN 509" OR "ARN509")	514	1 136^^	264
	#11	#8 OR #9 OR #10	2 351 658	1 509 461	105 836
	#12	#7 AND #11	1 639	2 166	476^

	Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
Metodyka	#13	("random" OR random* OR "randomised" OR "randomized" OR "RCT" OR "blind" OR blind* OR "mask" OR mask*)	1 930 204	2 289 224 <sup>^^^</sup>	n/d
	#14	#12 AND #13	290	475	n/d
	#15	#14 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	302	n/d

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 459, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews: 15, Cochrane Protocols: 0, Cochrane Clinical Answers: 2

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 26.06.2023 r.

### 11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 53.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla enzalutamidu

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Xtandi	85
	enzalutamide	152
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Xtandi	1
	enzalutamide	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Xtandi	1
	enzalutamide	1
FDA (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Xtandi	21
	enzalutamide	51

Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)	15
EU Clinical Trials Register <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(Xtandi OR enzalutamide) AND (Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)	18
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Xtandi	0
	enzalutamid	1

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 25.07.2023 r.

## 11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 54.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
Mutlu 2023	Cook: 4/5 (brak pełnej strategii wyszukiwania)  Klasyfikacja AOTMIT: IA  Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed; Baza Science of Web; Clinicaltrials.gov;  Data przeszukania baz: 15.07.2019 r.  Dodatkowo przeszukano źródła abstraktów konferencyjnych American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European Society for Medical Oncology (ESMO) z 3 ostatnich lat oraz wyniki opublikowane na stronach internetowych dotyczące badań klinicznych.	Określenie optymalnego podejścia do terapii mHSPC.	Do NMA włączono łącznie 10 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla podgrup o małej i dużej objętości choroby oraz podgrupy nieleczonej docetakselem. <u>Populacja high-volume (HVD)</u> W podgrupie chorych z HVD wskazano, że ABI+ADT ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą metodą leczenia pod względem całkowitego przeżycia. <u>Populacja nieleczona uprzednio docetakselem</u> W podgrupie chorych nieleczonych wcześniej DOC wskazano, że ENZ+ADT ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą metodą leczenia pod względem całkowitego przeżycia. Wyniki NMA wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,533 (95% CrI 0,375; 0,756) pod względem OS. <u>Populacja low-volume (LVD)</u> W podgrupie chorych z LVD wskazano, że ENZ+ADT ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą metodą leczenia pod względem całkowitego przeżycia. Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem OS pomiędzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENZ+ADT vs APA+ADT: HR= 0,639 (95% CrI 0,275; 1,485);</li> <li>• ENZ+ADT vs ABI+ADT: HR= 0,595 (95% CrI 0,309; 1,174);</li> </ul>

<sup>16</sup> W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne Lee 2023 oraz Zhou 2023.

<sup>17</sup> W przypadku danych dotyczących skuteczności w tabeli opisano wyłącznie wnioski dotyczące populacji wnioskowanej (HVD i LVD) i terapii stanowiących komparator dla analizowanej interwencji.

Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>RT+ADT vs ENZ+ADT: HR= 1,586 (95% CrI 0,891; 2,829).</li> </ul> <p>Wyniki przeglądu wskazują, że ENZ lub miejscowa RT w skojarzeniu z ADT mogą być oferowane jako opcja leczenia pierwszego rzutu u chorych na mHSPC z LVD. Ze względu na największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS, preferowanym schematem może być ENZ+ADT.</p>
<p><i>Jian 2023</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza PubMed; Baza Embase; Baza Cochrane CENTRAL; Data przeszukania baz: do listopada 2022 r.</p>	<p>Porównanie skuteczności terapii mHSPC. Porównanie skuteczności terapii stosowanych u chorych z mHSPC z chorobą o dużej i małej objętości. Ocena bezpieczeństwa wszystkich terapii.</p>	<p>Do NMA włączono łącznie 12 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC, w tym 10 badań, w których przedstawiono wyniki dla populacji HVD i 9 dla LVD. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u>.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>W podgrupie chorych z HVD wskazano, że wszystkie terapie skojarzone wiązały się z lepszą poprawą OS i rPFS w porównaniu z ADT z lub bez standardowego niesteroidowego antyandrogenu (SNA).</p> <p>Wyniki NMA wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT±SNA: HR=0,71 (95% CrI 0,59; 0,85) pod względem OS.</p> <p>Wyniki NMA wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT±SNA: HR=0,44 (95% CrI 0,37; 0,53) pod względem rPFS.</p> <p>W rankingu SUCRA skumulowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem OS i rPFS w przypadku ENZ+ADT wyniosło odpowiednio 45% (6. miejsce) i 58% (4. miejsce).</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem OS pomiędzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ+ADT vs APA+ADT: HR=1,06 (95% CrI 0,62; 1,78);</li> <li>ENZ+ADT vs ABI+ADT: HR=0,70 (95% CrI 0,47; 1,04).</li> </ul> <p>Wyniki NMA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem rPFS pomiędzy ENZ+ADT vs APA+ADT: HR=0,83 (95% CrI 0,47; 1,45).</p> <p>Wyniki NMA wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ABI+ADT: HR=0,55 (95% CrI 0,39; 0,79) pod względem rPFS.</p> <p>W rankingu SUCRA skumulowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem OS i rPFS w przypadku ENZ+ADT wyniosło odpowiednio 79% (2. miejsce) i 85% (2. miejsce).</p>



Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
				<p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono porównanie terapii skojarzonych względem ADT±SNA. W większości przypadków nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między terapiami skojarzonymi a ADT±SNA pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Zwrócono uwagę, że wszystkie terapie skojarzone zwiększały natomiast ryzyko zdarzeń niepożądanych o <math>\geq 3</math>. stopniu nasilenia w porównaniu z ADT±SNA.</p> <p>Stwierdzono, że terapia ENZ+ADT charakteryzowała się stosunkowo dużą częstością występowania zmęczenia (OR: 1,84; 95% CrI 1,41; 2,40), drgawek (OR: 15,4; 95% CrI 0,86; 267,0) i nadciśnienia tętniczego (OR: 2,02; 95% CrI 1,58; 2,60) w porównaniu z ADT±SNA. Istotną statystycznie różnicę między ENZ+ADT a ADT±SNA stwierdzono w przypadku zmęczenia i nadciśnienia, natomiast częstość występowania drgawek i neutropeni nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.</p>
<p><i>Mandel 2023 i Hoeh 2023<sup>18</sup></i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza PubMed; Baza MEDLINE; Baza Embase; Baza Web of Science; Baza Scopus; Baza Cochrane; Data przeszukania baz: 9.04.2022 r. Dodatkowo przeszukano źródła abstraktów konferencyjnych Genitourinary Cancer Symposium - GU ASCO.</p>	<p>Zidentyfikowanie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu mHSPC i określenie pozycji w rankingu terapii trójlekowych i dwulekowych. Porównanie terapii stosowanych u chorych z mHSPC z chorobą o dużej i małej objętości oraz porównanie terapii dwulekowych z trójlekowymi.</p>	<p>Do NMA włączono łącznie 10 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC, w tym 9 badań, w których przedstawiono wyniki dla populacji HVD i LVD. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u>.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>W podgrupie chorych z HVD wskazano, że wszystkie terapie skojarzone powodowały wydłużenie OS w porównaniu z monoterapią ADT. W rankingu prawdopodobieństwa uzyskania maksymalnej korzyści pod względem OS terapia ENZ+ADT zajęła 4. miejsce (prawdopodobieństwo wyniosło 44%).</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,71 (95% CI: 0,59; 0,85) pod względem OS.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>W podgrupie chorych z LVD wskazano, że stosowanie ENZ+ADT, APA+ADT i ABI+ADT skutkowało wydłużeniem OS w porównaniu z monoterapią ADT. W rankingu prawdopodobieństwa uzyskania maksymalnej korzyści pod względem OS terapia ENZ+ADT zajęła 2. miejsce (prawdopodobieństwo wyniosło 81%).</p>

<sup>18</sup> Przegląd systematyczny *Hoeh 2023* stanowi aktualizację i uzupełnienie do przeglądu systematycznego *Mandel 2023*. Przedstawiono w nim aktualizację NMA o wyniki stratyfikowane wg objętości choroby.

Badanie <sup>46</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
Wang 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Central; ClinicalTrials.gov; Data przeszukania baz: 1.07.2022 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia mHSPC.	<p>Do NMA włączono łącznie 10 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u>.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>W podgrupie chorych z HVD wskazano, że</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,655 (95% CI: 0,487; 0,886) pod względem OS.</p> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT zajęła 3. miejsce, natomiast monoterapia ADT 7.miejsce.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>W podgrupie chorych z LVD wskazano, że ENZ+ADT i APA+ADT mają największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS.</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem OS pomiędzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABI+ADT vs ENZ+ADT: HR=1,42 (95% CI 0,54; 4,06);</li> <li>• APA+ADT vs ENZ+ADT: HR=0,97 (95% CI 0,42; 2,45);</li> </ul> <p>Wyniki metaanalizy wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od RT+ADT pod względem OS. Dla porównania RT+ADT vs ENZ+ADT wartość HR= 1,27 (95% CI 1,57; 3,07).</p> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT zajęła 2. miejsce, natomiast terapie ABI+ADT, APA+ADT i RT+ADT odpowiednio 4., 1. i 5. miejsce.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem AE o wysokim stopniu nasilenia pomiędzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABI+ADT vs ENZ+ADT: OR=1,98 (95% CI 0,78; 5,27);</li> <li>• APA+ADT vs ENZ+ADT: OR=0,78 (95% CI 0,38; 1,62);</li> <li>• RT+ADT vs ENZ+ADT: OR=0,57 (95% CI 0,28; 1,18).</li> </ul> <p>Z kolei dla porównania ENZ+ADT vs PLC/brak leczenia/ADT+SNA wartość OR=1,81 (95% CI 1,18; 2,77). Różnica była istotna statystycznie na niekorzyść ENZ+ADT.</p> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem częstości występowania AE o 3.-5. stopniu nasilenia 1., 2., 3., 4., i 5. miejsce zajęła odpowiednio</p>

Badanie <sup>46</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
Riaz 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline (przez Ovid); Baza Embase (przez Ovid); Baza Cochrane (przez Ovid); Data przeszukania baz: 16.06.2022 r. Następnie wdrożono „żywe” automatyczne wyszukiwanie z cotygodniowymi aktualizacjami w celu identyfikacji nowych dowodów w miarę ich udostępniania.	Ocena skuteczności współczesnych opcji leczenia systemowego u chorych na mCSPC w klinicznie istotnych podgrupach.	monoterapia ADT, RT+ADT, APA+ADT, ENZ+ADT i ABI+ADT. Najniżej w rankingu znalazły się schematy oparte o DOC.
				<p>Do NMA włączono łącznie 10 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mCSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u>.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>W przypadku NMA dla podgrupy chorych z HVD wyniki wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,66 (95% CI 0,52; 0,83) pod względem OS.</li> <li>ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,43 (95% CI 0,33; 0,56) pod względem PFS.</li> </ul> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS i PFS (SUCRA) terapia ENZ+ADT zajęła odpowiednio 3. i 2. miejsce, natomiast monoterapia ADT w obu rankingach zajęła ostatnie, tj. 7. miejsce.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>W przypadku NMA dla podgrupy chorych z LVD wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem OS pomiędzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ+ADT vs ABI+ADT: HR=1,11 (95% CI 0,67; 1,85);</li> <li>ENZ+ADT vs APA+ADT: HR=1,27 (95% CI 0,70; 2,33);</li> </ul> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS (SUCRA) terapia ENZ+ADT zajęła 3. miejsce, natomiast terapie ABI+ADT i APA+ADT odpowiednio 2. i 1. miejsce.</p> <p>W przypadku NMA dla podgrupy chorych z LVD wyniki wskazują, że pod względem PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ABI+ADT: HR=0,52 (95% CI 0,27; 0,99);</li> <li>nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania ENZ+ADT vs APA+ADT: HR=0,69 (95% CI 0,32; 1,49);</li> </ul> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy PFS (SUCRA) terapia ENZ+ADT zajęła 1. miejsce, natomiast terapie ABI+ADT i APA+ADT odpowiednio 4. i 2. miejsce.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>Wyniki metaanalizy w populacji ogółem wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ABI+ADT: RR=0,69 (95% CI 0,56; 0,85);</li> </ul>

Badanie <sup>46</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
				<ul style="list-style-type: none"> <li>nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania ENZ+ADT vs APA+ADT: RR=0,80 (95% CI 0,63; 1,01);</li> <li>nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przypadku porównania ENZ+ADT vs ADT: RR=0,95 (95% CI 0,78; 1,16);</li> <li>ENZ+ADT jest istotnie statystycznie gorszy od ADT+NSAA: RR=1,32 (95% CI 1,17; 1,49);</li> </ul> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem częstości występowania AE o <math>\geq 3</math>. stopniu nasilenia (SUCRA) 1., 2., 3., 4., i 5. miejsce zajęła odpowiednio terapia ADT+NSAA, ENZ+ADT, monoterapia ADT, APA+ADT, i ABI+ADT. Najniżej w rankingu znalazły się schematy oparte o DOC.</p>
<p><i>Yanagisawa 2022</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza PubMed; Baza Web of Science; Baza Scopus; Data przeszukania baz: kwiecień 2022 r. Dodatkowo przeszukano źródła abstraktów konferencyjnych ASCO i ESMO.</p>	<p>Ocena korzyści ze stosowania terapii trójlekowych w porównaniu z dostępnymi schematami leczenia chorych na mHSPC.</p>	<p>Do NMA włączono łącznie 11 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla podgrup o małej i dużej objętości choroby.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>W przypadku NMA dla podgrupy chorych z HVD w analizie nie uwzględniono interwencji badanej (ENZ+ADT), uwzględniono jedynie ENZ w terapii trójlekowej (ENZ+DOC+ADT).</p> <p>Monoterapia ADT w rankingu SUCRA była na ostatnim miejscu i miała najniższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS i PFS spośród ocenianych terapii.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>W przypadku NMA dla podgrupy chorych z LVD w analizie nie uwzględniono interwencji badanej (ENZ+ADT), uwzględniono jedynie ENZ w terapii trójlekowej (ENZ+DOC+ADT).</p> <p>Terapia ABI+ADT w rankingu SUCRA była na 1. miejscu i miała najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS. Z kolei w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy PFS terapia ABI+ADT była na 3. miejscu.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem częstości występowania AE ogółem 1., 2., 3., i 4. miejsce zajęła odpowiednio terapia ABI+ADT, ENZ+ADT, ADT i APA+ADT.</p> <p>Z kolei w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem częstości występowania AE o ciężkim stopniu nasilenia 1., 2., 3., i 4. miejsce zajęła odpowiednio terapia ENZ+ADT, ADT, APA+ADT i ABI+ADT.</p>

Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
Menges 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Central; ClinicalTrials.gov; Data przeszukania baz: 25.02.2020 r. oraz aktualizacja: 1.03.2022 r.	Ocena skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia i HRQoL, bezpieczeństwa oraz stosunku korzyści do ryzyka terapii stosowanych w leczeniu mHSPC.	Do NMA włączono łącznie 10 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla m.in. <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u> . Analiza podgrup wykazała korzyść w zakresie OS zarówno u chorych na mHSPC z HVD, jak i LVD w przypadku ABI+ADT, ENZ+ADT i APA+ADT w porównaniu z monoterapią ADT. W przypadku ENZ+ADT nie stwierdzono różnicy w zmianie wyników kwestionariuszy FACT-P, BPI-SF (nasilenie bólu i uciążliwość dolegliwości bólowych) i EQ-VAS względem wartości początkowej u chorych na mHSPC z HVD, jak i LVD w porównaniu z monoterapią ADT.
Mori 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed; Baza Web of Science; Baza Scopus; Data przeszukania baz: maj 2020 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie dostępnych metod leczenia mHSPC.	Do NMA włączono łącznie 9 badań oceniających terapie stosowane w leczeniu mHSPC. Analizę NMA przeprowadzono dla populacji całkowitej z mHSPC, a także dla <u>podgrup o małej i dużej objętości choroby</u> . <u>Populacja high-volume (HVD)</u> W podgrupie chorych z HVD wskazano, że w porównaniu z ADT, stosowanie ENZ skutkowało znamiennej poprawą PFS – HR=0,70 (95% CrI 0,65; 0,76). Zgodnie z analizą rankingu leczenia ENZ miał największe prawdopodobieństwo uzyskania maksymalnego PFS. W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT zajęła 4. miejsce, natomiast monoterapia ADT 5. miejsce. W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy rPFS terapia ENZ+ADT zajęła 1. miejsce, natomiast monoterapia ADT odpowiednio 5. miejsce. <u>Populacja low-volume (LVD)</u> W podgrupie chorych z LVD wskazano, że jedynie ENZ wykazał znamiennej poprawę OS w porównaniu z ADT (HR=0,69; 95% CrI 0,55; 0,87). W porównaniu z ADT stosowanie ENZ, APA i ABI skutkowało znamiennej poprawą PFS – odpowiednio HR=0,58 (95% CrI 0,51; 0,65), HR=0,64 (95% CrI 0,53; 0,78) i HR=0,67 (95% CrI 0,58; 0,78). Według analizy rankingu leczenia ENZ miał największe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnego OS i PFS. W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT zajęła 1. miejsce, natomiast terapie ABI+ADT i APA+ADT odpowiednio 2. i 3. miejsce.

Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
				W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy PFS terapia ENZ+ADT zajęła 1. miejsce, natomiast terapie ABI+ADT i APA+ADT odpowiednio 3. i 2. miejsce.
Wenzel 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed, Medline; Baza Embase; Baza Web of Science; Baza Scopus; Baza Cochrane; Data przeszukania baz: 01.10.2020 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych w mHSCP na podstawie badań RCT, w tym ocena OS w subpopulacji chorych małą i dużą objętością choroby.	Do metaanalizy włączono 7 badań RTC. Pierwsza część analizy składała się z 7 badań, w których łącznie brało udział 6 639 chorych, a druga część analizy uwzględniała 5 badań, w których łącznie uczestniczyło 4 462 chorych.  Pierwszą część analizy wykonano w oparciu o standardową NMA. Na podstawie wyników analizy stwierdzono, że w przypadku chorych z HVD najskuteczniejszą terapią jest octan abirateronu, natomiast w przypadku chorych z LVD najlepszy okazał się enzalutamid.  W drugiej części analizy porównywano mediany OS. Najdłuższą medianę OS uzyskano dla octanu abirateronu (50,1 mies.), a dla DOC 45,9 mies. oraz ADT w monoterapii 34,0 mies. Mediana OS wśród chorych z LVD leczonych DOC wyniosła 69,5 mies. w porównaniu z 67,7 mies. dla chorych stosujących ADT w monoterapii.  Autorzy podkreślili, że wyniki standardowej NMA mogły zawyżyć skuteczności leczenia, zamiast skupiać się na medianie czasu trwania OS, co może stanowić ważniejszy kliniczny punkt końcowy.  Zwrócono uwagę, że wyniki NMA różnią się od przedstawionych w publikacji <i>Sathianathen 2020</i> , w którym enzalutamid zajął pierwsze miejsce zarówno pod względem mHSPC o dużej, jak i małej objętości choroby. Różnice w rankingach wyników w porównaniu z poprzednimi NMA mogą być bezpośrednio związane z dojrzałością danych i czasem trwania obserwacji.
Chen 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE Data przeszukania: od 1966 r. do września 2019 r.  EMBASE przez OVIDSP Data przeszukania: od 1974 r. do września 2019 r.  Cochrane Central Register of Controlled Trials Data przeszukania: od 1948r. do września 2019 r.  Clinical Trial.gov Data przeszukania: od 1999 r. do września 2019 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii skojarzonych u chorych na mHSPC i określenie optymalnego leczenia w tej populacji.	Do metaanalizy włączono 16 badań RCT. W publikacji wykazano, że stosowanie terapii ADT w skojarzeniu z docetakselem, octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem wiązało się ze znacznym wydłużeniem FFS i OS w porównaniu z ADT w monoterapii u chorych na mHSCP. Jako najbardziej skuteczne terapie wskazano octan abirateronu i enzalutamid.  <u>Populacja high-volume (HVD)</u>  Według SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT wyniosło 41% i zajęła 4. miejsce w rankingu, natomiast monoterapia ADT zajęła 5. miejsce (ostatnie).  Według SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy FFS terapia ENZ+ADT wyniosło 67% i zajęła 2. miejsce w rankingu, natomiast monoterapia ADT zajęła 5. miejsce (ostatnie).  <u>Populacja low-volume (LVD)</u>

Badanie <sup>16</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
		<p>Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne badań włączonych.</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 25 wrzesień 2019 r.</p>		<p>Według SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapia ENZ+ADT wyniosło 82% i zajęła 1. miejsce w rankingu. Z kolei terapie ABI+ADT oraz APA+ADT zajęły odpowiednio 3. i 2. Miejsce w rankingu.</p> <p>Według SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy FFS terapia ENZ+ADT wyniosło 76% i zajęła 2. miejsce w rankingu. Z kolei terapie ABI+ADT oraz APA+ADT zajęły odpowiednio 1. i 3. Miejsce w rankingu.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>Wyniki wskazują, że spośród porównywanych terapii, enzalutamid w połączeniu z ADT charakteryzował się najniższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropeniczej i zwiększenia aktywności ALAT.</p>
<p><i>Sathianathan 2020</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; Science-Direct; HTA database; Web of Science; abstrakty konferencyjne opublikowane od stycznia 2014 do czerwca 2019 roku; szara literatura oraz streszczenia wiodących spotkań onkologicznych i urologicznych opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.</p> <p>Data przeszukania baz: styczeń 2014 r.; czerwiec 2019 r.</p>	<p>Charakterystyka i porównanie skuteczności terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Oceniano OS i czas bez progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo dla oceny OS przeprowadzono analizę w subpopulacjach zróżnicowanych pod kątem objętości choroby.</p>	<p>Do analizy włączono 7 badań randomizowanych. Wykazano, że terapia skojarzona obejmująca ADT i którąkolwiek z analizowanych substancji (docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) znacząco wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do ADT stosowanego w monoterapii.</p> <p>Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy skutecznością poszczególnych terapii, jednakże stwierdzono istnienie niewielkich odmienności, które mogą być wykorzystywane przy doborze optymalnej dla konkretnego chorego formy leczenia. Wykazano istnienie trendu w kierunku przewagi ENZ nad pozostałymi interwencjami (najniższy całkowity HR w porównaniu z ADT w monoterapii (HR=0,53, 95% CI: 0,37; 0,75)). Heterogeniczność badań oceniono jako niską (I<sup>2</sup>=0%).</p> <p>Analiza czasu bez progresji choroby wskazała na przewagę wszystkich czterech interwencji nad ADT. ABI i ENZ wykazały porównywalną skuteczność oraz przewagę nad DOC i APA. Heterogeniczność oceniono jako niską (I<sup>2</sup>=4%).</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują, że ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR=0,62 (95% CI: 0,40; 0,95) pod względem OS.</p> <p>W grupie chorych z wysoką objętością choroby wszystkie cztery analizowane interwencje wykazały przewagę nad ADT, żadna nie wykazała wyższości nad pozostałymi. Heterogeniczność oceniono jako niską (I<sup>2</sup>=1%).</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>W grupie chorych z niską objętością choroby tylko ENZ wykazał istotną przewagę nad ADT w zakresie wydłużenia czasu przeżycia (OS) (HR=0,38, 95% CI: 0,20; 0,68). Heterogeniczność oceniono jako niską (I<sup>2</sup>=8%).</p>

Badanie <sup>46</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
				<p>Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem OS pomiędzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENZ+ADT vs ABI+ADT: HR=0,52 (95% CI 0,24; 1,1);</li> <li>• ENZ+ADT vs APA+ADT: HR=0,60 (95% CI 0,24; 1,5);</li> </ul>
Wang 2020	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o umiarkowanej niskiej jakości</p>	<p>Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; clinicaltrials.com; szara literatura (American Society of Clinical Oncology). Przeszukiwane do 07.05.2020 r.</p>	<p>Porównanie terapii skojarzonych miejscowych i ogólnoustrojowych (ADT+ABI+prednizolon/ ADT+APA/ ADT+DOC/ ADT+ENZ/ ADT+RT/ ADT w monoterapii) w celu identyfikacji optymalnego sposobu leczenia wpływającego na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka prostaty. Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach chorych zróżnicowanych pod względem objętości choroby oraz wyniku w skali Gleasona.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 10 badań RCT, uwzględniając dane pochodzące od 11 194 chorych.</p> <p>Analiza rankingowa porównywanych terapii wskazała jako leczenie optymalne terapię ADT+ENZ, jednakże przewaga ta nie była statystycznie istotna.</p> <p>Wszystkie rodzaje analizowanych terapii skojarzonych wykazały także wyższość nad monoterapią ADT w czynnikach wpływających na jakość życia chorego, takich jak czas do wystąpienia zdarzeń kostnych i progresja bólu.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>Wśród chorych z HVD wszystkie porównywane terapie skojarzone wykazały statystycznie istotną przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie czasu przeżycia oraz odpowiedzi PSA.</p> <p>W przypadku prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS terapię ENZ+ADT oraz ABI+ADT były najwyżej w rankingu, natomiast monoterapia ADT zajęła 5. miejsce.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>Terapia ENZ+ADT zajęła 1. miejsce w rankingu i miała największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS. Terapia APA+ADT zajęła 2.miejsce, niżej w rankingu znalazły się terapie ABI+ADT i RT+ADT.</p> <p>Terapia skojarzona w postaci RT+ADT wykazała przewagę nad ADT w monoterapii w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,96, 95% CI: 0,85; 1,1) oraz wykazała istotną statystycznie korzyść dotyczącą całkowitego przeżycia w subpopulacji chorych z LVD (HR=0,68, 95% CI: 0,54; 0,87).</p> <p>W subpopulacji mężczyzn z LVD istotną statystycznie przewagę obserwowano w przypadku ENZ+ADT (HR=0,38, 95% CI: 0,21; 0,69) w porównaniu z monoterapią ADT.</p>
Lee 2023	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Baza The Cochrane Library; Baza PubMed; Baza Embase; Web of Science; Scopus.</p>	<p>Porównanie skuteczności doustnych chemioterapeutyków stosowanych w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych na mHSPC.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 18 badań RCT , uwzględniając dane pochodzące od 13 509 chorych.</p> <p>W przypadku prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS, analiza rankingowa SUCRA wskazała rezwilutamid + ADT jako optymalne leczenie. Terapia ENZ+ADT zajęła drugie miejsce w rankingu, natomiast 3. miejsce zajęła terapia</p>



Badanie <sup>46</sup>	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski <sup>17</sup>
		Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych przed lub 12.11.2022 r. Przeszukanie przeprowadzono 13.11.2022 r.		<p>ABI+ADT. W przypadku prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy PFS jako optymalną terapię wskazano rezwilutamid + ADT.</p> <p><u>Populacja high-volume (HVD)</u></p> <p>Terapia ENZ+ADT zajęła 2. miejsce rankingu w przypadku analizy dla OS. Pierwsze miejsce zajęła terapia ABI+ADT.</p> <p><u>Populacja low-volume (LVD)</u></p> <p>Pierwsze miejsce w przypadku analiz dla OS zajęła terapia APA+ADT, natomiast terapia ENZ+ADT zajęła 2. miejsce w rankingu.</p> <p>Wyniki metaanalizy potwierdzają, że terapie podawane doustnie stosowane w skojarzeniu z ADT są skutecznymi opcjami leczenia i powinny zostać wdrożone jako standardowe leczenie.</p>
Zhou 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Baza The Cochrane database; Baza PubMed; Baza Embase; Web of Science; Scopus.</p> <p>Wyszukiwano publikacji opublikowanych przed majem 2023 r. Dodatkowo przeszukano streszczeń i prezentacji z Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej. Przeszukano również ręcznie piśmiennictwo cytowane w wybranych artykułach, komentarzach, artykułach redakcyjnych i publikacjach konferencyjnych odpowiednich towarzystw medycznych.</p>	Ocena skuteczności leczenia pierwszej linii stosowanego w mHSPC o dużej objętości.	<p>Do metaanalizy włączono 11 badań, uwzględniając dane pochodzące od 6 708 chorych z populacji <i>high-volume</i> (HVD).</p> <p>W przypadku NMA dla chorych z HVD wyniki wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR = 0,65, 95% CI: 0,53; 0,80 pod względem OS.</li> <li>• ENZ+ADT jest istotnie statystycznie lepszy od ADT: HR = 0,42, 95% CI: 0,33; 0,52 pod względem PFS.</li> </ul> <p>W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią pod względem poprawy OS i PFS (SUCRA) terapia ENZ+ADT zajęła odpowiednio 5. i 4. miejsce, natomiast monoterapia ADT w obu rankingach zajęła ostatnie, tj. 9. miejsce.</p> <p>Należy zauważyć, że w NMA i rankingu SUCRA uwzględniono terapie dwu- oraz trzylekowe.</p> <p>Autorzy publikacji wskazali, że w NMA uwzględniono zaktualizowane wyniki z badania <i>ARCHES</i>. Wyniki analizy końcowej z badania <i>ARCHES</i> wykazały, że u chorych na mHSPC HVD leczonych ENZ+ADT ryzyko zgonu było o 43% o niższe w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali ADT w monoterapii. Różnica była istotna statystycznie. Jak podkreślili autorzy publikacji, poprzednie opublikowane NMA nie obejmowały końcowych wyników dla OS z badania <i>ARCHES</i> w podgrupie o dużej objętości, co skutkowało niedoszacowaniem skuteczności ENZ w mHSPC o dużej objętości.</p>

## 11.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 55.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 1

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		<i>Mutlu 2023</i>	<i>Jian 2023</i>	<i>Mandel 2023 i Hoeh 2023<sup>19</sup></i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Riaz 2023</i>	<i>Yanagisawa 2022</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

<sup>19</sup> Przegląd systematyczny *Hoeh 2023* stanowi aktualizację i uzupełnienie do przeglądu systematycznego *Mandel 2023*. Przedstawiono w nim aktualizację NMA o wyniki stratyfikowane wg objętości choroby.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		Mutlu 2023	Jian 2023	Mandel 2023 i Hoeh 2023 <sup>19</sup>	Wang 2023	Riaz 2023	Yanagisawa 2022
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)	Publikacja					
	<i>Mutlu 2023</i>	<i>Jian 2023</i>	<i>Mandel 2023 i Hoeh 2023<sup>19</sup></i>	<i>Wang 2023</i>	<i>Riaz 2023</i>	<i>Yanagisawa 2022</i>
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

Tabela 56.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 2

	Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)	Publikacja					
		<i>Menges 2022</i>	<i>Mori 2022</i>	<i>Wenzel 2022</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Sathianathen 2020</i>	<i>Wang 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Częściowo tak	Częściowo tak	NIE	TAK	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja					
		<i>Menges 2022</i>	<i>Mori 2022</i>	<i>Wenzel 2022</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Sathianathen 2020</i>	<i>Wang 2020</i>
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)	Publikacja					
	<i>Menges 2022</i>	<i>Mori 2022</i>	<i>Wenzel 2022</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Sathianathen 2020</i>	<i>Wang 2020</i>
Jakość przeglądu systematycznego	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Niska

Tabela 57.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 3<sup>20</sup>

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja	
		<i>Lee 2023</i>	<i>Zhou 2023</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK

<sup>20</sup> W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne *Lee 2023* oraz *Zhou 2023*.

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja	
		Lee 2023	Zhou 2023
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	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
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska

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

---

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

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

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

przeгляд 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 przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

---



## 11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 11.6.1. ARCHES

ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza III**

**Opis metody randomizacji:** chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według objętości choroby (mała/duża) oraz terapii DOC w ramach leczenia raka prostaty w wywiadzie (brak/ 1-5 cykli/ 6 cykli).

Chorobę o dużej objętości definiowano jako obecność przerzutów do trzewi lub, w przypadku braku przerzutów do trzewi, konieczna jest obecność  $\geq 4$  miejsc z przerzutami do kości, gdzie przynajmniej jedno z tych miejsc będzie poza kręgosłupem oraz kośćmi miednicy. Terapia DOC w wywiadzie definiowana jest jako  $\geq 1$  cykl DOC (ale nie więcej niż 6).

Randomizacja odbyła się przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. *Interactive Response Technology*), na podstawie którego nadano każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny.

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, podano informację, że badacz, sponsor badania i jego zespół, personel badawczy oraz chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii. Placebo podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki ENZ (wielkość, kształt, opakowanie). Członkowie niezależnego zespołu ds. Monitorowania Danych dotyczących bezpieczeństwa (DSMB, ang. *Data Safety Monitoring Board*) analizowali niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa i mieli dostęp do przydziału dawkowania w celu okresowego przeglądu niezaślepionych danych. Odślepienie badania zostało dopuszczone tylko w przypadku wystąpienia podejrzanego, nieoczekiwanego ciężkiego działania niepożądanego (SUSAR ang. *suspected unexpected serious adverse reaction*) na wniosek sponsora lub powinno być rozważane tylko ze względu na bezpieczeństwo chorego w przypadku gdy nagły wypadek medyczny wymaga takiego ujawnienia. Każde odślepienie musi zostać odnotowane wraz godziną, datą, numerem chorego oraz powodem.

W badaniu ARCHES po analizie pierwotnej (data odcięcia: 14.10.2018 r.) zaślepienie w badaniu zostało zniesione, a chorzy w grupie PLC+ADT mogli rozpocząć leczenie ENZ. Łącznie ok. 31% chorych w grupie ADT rozpoczęła leczenie ENZ.

**Opis utraty chorych z badania:** ogółem 377 (32,8%) chorych z 1150 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:

- w grupie ENZ+ADT 135 (23,5%) z 574 chorych (u 65 (11,3%) chorych wystąpiła progresja choroby\* [w tym 49 (8,5%) progresja radiologiczna, 38 (6,6%) progresja kliniczna oraz 29 (5,1%) progresja PSA], u 28 (4,9%) zdarzenia niepożądane, u 25 (4,4%) wycofanie zgody na udział w badaniu, u 9 (1,6%) chorych wystąpił zgon, u 2 (0,3%) nieprzestrzeganie protokołu badania, 0 (0,0%) utrata w okresie obserwacji oraz 6 (1,0%) chorych inne powody);
- w grupie PLC+ADT 242 (42,0%) z 576 chorych (u 171 (29,7%) chorych wystąpiła progresja choroby\* [w tym 125 (21,7%) progresja radiologiczna, 105 (18,2%) progresja PSA oraz 75 (13,0%) progresja kliniczna], u 30 (5,2%) wycofanie zgody na udział w badaniu, u 21 (3,6%) zdarzenia niepożądane, u 7 (1,2%) zgon, 1 (0,2%) nieprzestrzeganie protokołu, 1 (0,2%) utrata w okresie obserwacji oraz u 11 (1,9%) z inne powody);

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):** niskie ryzyko błędów<sup>21</sup>;

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani,

<sup>21</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

**ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]**

wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA

**Sponsor:** Astellas Pharma Inc. oraz Pfizer Inc.

**Liczba ośrodków:** 202 ośrodki w 24 krajach w Ameryce Północnej i Łacińskiej, Europie oraz Azji;

**Okres obserwacji:**

- mediana 14,4 miesiąca; data odcięcia danych: 14.10.2018 r.
- mediana 44,6 miesiąca; data odcięcia danych: 28.05.2021 r.

**Analiza statystyczna:** Poziom istotności statystycznej wynosił 0,05. Końcową analizę rPFS zaplanowano po wystąpieniu 262 zdarzeń w celu wykazania HR wynoszącego 0,67 z mocą testu 90% na podstawie dwustronnego testu *log-rank*.. zastosowano równoległą strategię testowania do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Drugorzędowe punkty końcowe, inne niż OS, analizowano sekwencyjnie przy poziomie istotności 0,01. Końcowa analiza OS będzie przeprowadzona po wystąpieniu 342 zgonów, w celu uzyskania mocy testu równej 80% oraz wykazania HR wynoszącego 0,73 przy poziomie istotności 0,04. Śródkresowa analiza OS została przeprowadzona w czasie końcowej analizy rPFS przy poziomie istotności obliczonym przy użyciu funkcji O’Brien-Fleming.

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- dorośli mężczyźni (wiek  $\geq 18$ );
- potwierdzony patologicznie (histologicznie lub cytologicznie) gruczolakorak prostaty bez zróżnicowania neuroendokrynnego, komórek sygnetowanych lub histologii drobnokomórkowej, hormonowrażliwy (*de novo* albo nawrót po wcześniejszej terapii miejscowej);
- stan sprawności ECOG: 0 lub 1;
- choroba przerzutowa potwierdzona prześwietleniem kości lub przerzutami w TK lub MRI;
- dozwolona była terapia ADT agonistą lub antagonistą LHRH lub obustronna orchidektomia (tj. kastracja medyczna lub chirurgiczna) w wywiadzie;
- dozwolona była terapia DOC do 6 cykli w wywiadzie;
- oczekiwana długość życia wynosząca  $\geq 12$  miesięcy według badacza;
- brak problemów z przyjmowaniem (połykaniem) leku i przestrzegania procedur medycznych;
- mężczyźni aktywni seksualnie oraz ich partnerki będące w wieku rozrodczym muszą stosować 2 metody antykoncepcji przez okres od badania przesiewowego do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Metody antykoncepcji obejmują użycie prezerwatyw oraz dodatkowo jedną z wymienionych metod:
  - konsekwentne i prawidłowe stosowanie z ustalonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację przez partnerkę;
  - założenie wkładki lub systemu domacicznego przez partnerkę;
  - podwiązanie jajników co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
  - wazektomia lub inna procedura medyczna (np. obustronna orchidektomia) co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
  - metody antykoncepcji oparte na kalendarzu (metoda Knusa-Ogino / naturalna metoda planowania rodziny zostały zastosowane wyłącznie u chorych leczonych w Japonii);
  - zgoda chorego dotycząca przestrzegania zasad protokołu badania (tj. nie branie udziału w innym badaniu oraz nie oddawanie spermy w czasie do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku).

**Kryteria wykluczenia:**

- progresja choroby przed randomizacją podczas terapii ADT i/lub DOC;
- farmakoterapia, radioterapia lub operacja z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego w wywiadzie, z wyjątkiem:

**ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]**

- ≤3 lub ≤6 miesięcy (jeśli chory był leczony DOC) ADT z agonistami lub antagonistami LHRH lub orchiektomia, z lub bez równoczesnego stosowania antyandrogenów przed 1. dniem, bez radiograficznych dowodów progresji choroby lub wzrostu PSA przed 1. dniem badania;
- jednego cyklu radioterapii paliatywnej lub leczenia chirurgicznego w celu leczenia objawowego choroby przerzutowej, stosowanej co najmniej 4 tygodnie przed 1. dniem badania;
- ≤6 cykli leczenia DOC zakończonego w ciągu 2 miesięcy od 1. dnia oraz brak dowodów na progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu stosowania DOC;
- terapia ADT stosowana przez <39 miesięcy w wywiadzie i >9 miesięcy przed 1. dniem badania jako terapia neoadjuwentowa/adjuwentowa;
- poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie inhibitorami 5-α reduktazy (finasteryd, dutasteryd) w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie estrogenami, octanem cyprotoeronu, androgenami w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie układowe glukokortykoidami w dawce większej niż ekwiwalent dawki prednizonu wynoszący 10 mg/dobę w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- leczenie raka gruczołu krokowego aminoglutetymidem, ketokonazolem, octanem abirateronu, enzalutamidem oraz jakimkolwiek innym badanym środkiem hamującym receptor androgenowy lub syntezę androgenów w wywiadzie;
- stosowanie leków ziołowych, o których wiadomo, że wykazują aktywność hormonalną w raku prostaty i/lub zmniejszają stężenie PSA w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania w wywiadzie;
- udział w innych badaniach klinicznych w wywiadzie w ciągu 4 tygodni przed 1. dniem badania;
- stosowanie biofosfonianów lub denozumabu w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem badania (chyba, że były podawane w stałej dawce lub były stosowane w celu leczenia osteoporozy).
- obecność przerzutów do mózgu lub aktywne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- inny nowotwór w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem leczonych nowotworów z niskim prawdopodobieństwem nawrotu w ocenie badacza);
- wyniki badania laboratoryjnego w badaniu przesiewowym:
  - stężenie całkowitej liczby neutrofilii wynoszące <1500/μl, stężenie płytek krwi <100 000/μl lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl (6,2 mmol/l) (chorzy mogli nie otrzymywać żadnych czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub transfuzji krwi w ciągu 28 dni przed wartościami hematologicznymi podczas badania przesiewowego);
  - stężenie całkowitej bilirubiny wynoszące ≥1,5×GGN (z wyjątkiem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta) lub stężenie ALAT lub AspAT wynoszące ≥2,5×GGN;
  - stężenie kreatyniny wynoszące >2 mg/dl (177 μmol/l);
  - stężenie albuminy wynoszące <3,0 g/dl (30 g/l);
- napad padaczkowy lub choroba, która predysponuje do wystąpienia napadu (np. wcześniejszy udar koronny lub znaczący uraz mózgu, malformacje tętniczo-żylny w wywiadzie);
- utrata przytomności lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 12 miesięcy przed 1. dniem badania;
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, w wywiadzie, w tym:
  - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
  - niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
  - zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg klasyfikacji NYHA trwająca lub w wywiadzie, za wyjątkiem, gdy badanie przesiewowe echokardiogramem lub wielobramkową angiografią radioizotopową (MUGA, ang. *multi-gated acquisition scan*) wykonane w ciągu 3 miesięcy przed datą randomizacji wykazało, że wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosi ≥45%;
  - klinicznie istotna arytmia komorowa (tj. utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub zaburzenie rytmu serca, będące specyficzną odmianą wielokształtnego częstoskurczu komorowego (fr. *torsades de pointes*));

**ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]**

- przedsiorkowo-komorowy blok serca (typu Mobitz II) drugiego lub trzeciego stopnia bez stałego rozrusznika serca;
- niedociśnienie, stwierdzone na podstawie skurczowego ciśnienia krwi wynoszącego <86 mm Hg;
- bradykardia, stwierdzona na podstawie tętna wynoszącego ≤45 uderzeń na minutę w EKG;
- niekontrolowane nadciśnienie stwierdzone na podstawie minimum dwóch kolejnych pomiarów ciśnienia krwi wykazujące skurczowe ciśnienie krwi >170 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mm Hg;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie leku;
- choroba współistniejąca, zakażenie lub stany współistniejące o ciężkim stopniu nasilenia, które w opinii badacza uniemożliwiają choremu udział w badaniu, narażają chorego na nadmierne ryzyko lub utrudnią interpretację danych.

**Dane demograficzne**

Parametr		ENZ + ADT	PLC + ADT
Liczba chorych		574	576
Wiek, mediana (zakres) [lata]		70,0 (46; 92)	70,0 (42; 92)
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	148 (25,8)	152 (26,4)
	65-74 r.ż.	256 (44,6)	255 (44,3)
	≥75 r.ż.	170 (29,6)	169 (29,3)
Rasa, n (%)**	Biała	466 (81,2)	460 (79,9)
	Azjatycka	75 (13,1)	80 (13,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	8 (1,4)	8 (1,4)
	Rdzenny mieszkaniec Ameryki lub rdzenny mieszkaniec Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzenny mieszkaniec Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	2 (0,3)	3 (0,5)
	Nie określono	23 (4,0)	25 (4,3)
Region geograficzny, n (%)	Europa	341 (59,4)	344 (59,7)
	Azja; Pacyfik	104 (18,1)	113 (19,6)
	Ameryka Północna	86 (15,0)	77 (13,4)
	Ameryka Południowa	32 (5,6)	30 (5,2)
	Inne	11 (1,9)	12 (2,1)
Stan sprawności wg ECOG***, n (%)	0	448 (78,0)	443 (76,9)
	1	125 (21,8)	133 (23,1)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	<8	171 (29,8)	187 (32,5)
	≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
	Tak	536 (93,4)	531 (92,2)

<b>ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]</b>			
Obecność przerzutów <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> , n (%)	Nie	34 (5,9)	45 (7,8)
	Nieznane	4 (0,7)	0 (0,0)
Lokalizacja potwierdzonych przerzutów <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> , n (%)	Tylko do kości	268 (46,7)	245 (42,5)
	Tylko do tkanek miękkich	51 (8,9)	45 (7,8)
	Do kości i do tkanek miękkich	217 (37,8)	241 (41,8)
Obecność odległych przerzutów w początkowej diagnozie, n (%)	M1	402 (70,0)	365 (63,4)
	M0	83 (14,5)	86 (14,9)
	Nie można ocenić	88 (15,3)	125 (21,7)
Objętość choroby, n (%)	Duża <sup>^</sup>	354 (61,7)	373 (64,8)
	Mała	220 (38,3)	203 (35,2)
Terapia miejscowa w wywiadzie, n (%)	Radykalna prostatektomia	72 (12,5)	89 (15,5)
	Radioterapia	73 (12,7)	72 (12,5)
Liczba cykli leczenia DOC w wywiadzie, n (%)	0 cykli	471 (82,1)	474 (82,3)
	1-5 cykli	14 (2,4)	11 (1,9)
	6 cykli	89 (15,5)	91 (15,8)
Stosowanie ADT w wywiadzie <sup>^^^</sup> , n (%)	Nie	39 (6,8)	61 (10,6)
	≤3 miesięcy	414 (72,1) <sup>^^</sup>	394 (68,4) <sup>^^</sup>
	>3 miesięcy	121 (21,1) <sup>§</sup>	120 (20,8) <sup>§</sup>
	Brak danych	0 (0,0)	1 <sup>§§</sup> (0,2)
Czas trwania wcześniejszego leczenia ADT, mediana (zakres) [miesiąc]		1,6 (0,03; 55,3)/N=535 <sup>§§§</sup>	1,6 (0,03; 198,8)/N=514 <sup>§§§</sup>
Stosowanie antyandrogenów w wywiadzie, n (%)		205 (35,8)/N=572	229 (39,9)/N=574
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		5,4 (0; 4823,5)/N=572	5,1 (0;19 000,0)/N=574
Ocena objawów w skali EORTC QLQ-PR25 <sup>⊗</sup> , średnia (SD)	Zmodyfikowane objawy ze strony układu moczowego	35,2 (25,3)/N=539 <sup>§§§</sup>	35,8 (25,4)/N=546 <sup>§§§</sup>
	Objawy ze strony układu moczowego	21,39 (17,63)	22,82 (18,51)
	Objawy/zaburzenia jelitowe	5,09 (9,20)	5,57 (10,41)
	Objawy zależne od leczenia	13,40 (11,41)	14,03 (11,79)
	Funkcjonowanie seksualne	60,07 (21,01)	61,90 (22,75)
	Aktywność seksualna	17,87 (23,33)	16,33 (22,04)
	Środki wspomagające nietrzymanie moczu	7,86 (21,55)	12,07 (25,90)
Ocena w skali FACT-P, średnia (SD)	Wynik całkowity <sup>#</sup>	113,9 (19,8)/N=550 <sup>§§§</sup>	112,7 (19,0)/N=553 <sup>§§§</sup>

ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]			
	Zdrowie fizyczne	23,52 (4,41)	23,48 (4,28)
	Zdrowie społeczne/rodzinne	19,78 (5,74)	20,06 (5,57)
	Zdrowie emocjonalne	18,43 (4,18)	18,16 (4,08)
	Zdrowie funkcjonalne	18,73 (6,03)	18,53 (5,55)
	Podskala raka prostaty	33,40 (6,52)	32,46 (6,67)
	Podskala bólu raka prostaty	12,36 (3,76)	12,08 (3,77)
	Wskaźnik wyników badań	75,65 (14,38)	74,46 (13,95)
	Wskaźnik FACT zaawansowanego raka prostaty	24,92 (5,11)	24,36 (5,15)
	Ogółem FACT	80,46 (14,78)	80,23 (14,02)
Wynik w skali EQ-5D-5L dla skali VAS, średnia (SD)		74,43 (17,14)	74,19 (16,68)
Wyniki w skali BPI-SF <sup>®</sup> , średnia (SD)	3. pozycja (najgorszy ból)	1,8 (2,4)/N=542 <sup>\$\$\$</sup>	1,8 (2,3)/N=552 <sup>\$\$\$</sup>
	Nasilenie bólu	1,4 (1,8)/N=542 <sup>\$\$\$</sup>	1,4 (1,7)/N=552 <sup>\$\$\$</sup>
	Uciążliwość bólu	1,33 (2,02)	1,27 (1,87)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> ENZ 160 mg/dobę (w postaci 4 białych lub prawie białych, podłużnych miękkich kapsułek żelatynowych, które są wypełnione przezroczystym, żółtawym roztworem zawierającym 2 przeciwutleniacze 40 mg) p.o. w skojarzeniu z ADT.</p> <p>Chorzy nie powinni uzupełniać pominiętych ani zwymiotowanych dawek leku.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych) p.o. w skojarzeniu z ADT.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji radiologicznej (potwierdzonej przez ICD) lub rozpoczęcia leczenia badanym lekiem lub nowym leczeniem raka prostaty. Późniejsza, kolejna terapia po przerwaniu leczenia była dozwolona zgodnie z lokalną praktyką. Na podstawie wyników pierwotnej analizy i zalecenia DSMB dotyczącego kontynuacji badania, kwalifikującym się chorym zaproponowano możliwość przejścia do otwartej części badania.</p> <p>W obu grupach część chorych miała zaplanowaną terapię DOC, jednakże w publikacji nie podano informacji na temat ilości chorych poddanych dodatkowej terapii oraz stosowanej dawki.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> podczas badania dozwolone było leczenie wspomagające (nie wymagające przerwania leczenia ENZ) następującymi, ale nie ograniczonymi do wymienionych terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• transfuzja krwi oraz czynnik wzrostu zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• steroidy (stosowane we wskazaniu innym niż rak prostaty) zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• leki przeciwbólowe zgodnie ze standardem leczenia;</li> <li>• paliatywna radioterapia, w tym radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT, ang. <i>external beam radiotherapy</i>) lub systemowa terapia z wykorzystaniem radionuklidów; samaru lub strontu);</li> <li>• terapia szczeniowa, która uzyskała autoryzację rynkową i która nie jest wskazana w leczeniu raka prostaty;</li> <li>• paliatywne leczenie chirurgiczne w leczeniu zdarzeń kostnych (SRE, ang. <i>skeletal-related events</i>);</li> <li>• leczenie hormonalne w leczeniu powikłań analogami LHRH (np. uderzenia gorąca) było dozwolone za zgodą Monitora Badania.</li> </ul>			

**ARCHES [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019]**

Chorzy kontynuowali terapię ADT, obustronną orchiektomią, agonistą lub antagonistą LHRH podczas trwania badania. Ponadto flutamid, bikalutmid lub nilutamid były dozwolone, jeśli były podawane jednocześnie z agonistą lub antagonistą LHRH, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.

Antyandrogeny w leczeniu raka gruczołu krokowego podczas badania stosowało 34 (5,9%) z 574 chorych w grupie ENZ+ADT.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

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

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- z publikacji Armstrong 2021:
  - bezpieczeństwa w podgrupach;
  - danych z Fig. 6 dotyczącej odpowiedzi PSA definiowanej jako osiągnięcie poziomu niewykrywalnego oraz ORR, ponieważ nie opisano czy to częstość czy liczba zdarzeń;
  - danych z Fig 6., ponieważ dotyczą ryzyka rPFS w podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych względem pozostałych podgrup wyodrębnionych ze względu na lokalizację przerzutów (brak podziału na grupy terapeutyczne);
- z publikacji *Armstrong 2019* nie ekstrahowano danych z Fig. A4 tj. średniej wartości wyniku wg FACT-P, ponieważ przedstawiono średnią zmianę wyniku wg FACT-P z publikacji *Stenzl 2020*;
- nie ekstrahowano wyników z *ab. konf. Shore 2020*, które przedstawiono łącznie dla grupy kontrolnej i badanej;
- z publikacji *Stenzl 2020* nie ekstrahowano:
  - Fig.4 dot. średniego wyniku wg FACT-P w domenie GP1 A i B. ze względu na sposób prezentacji wyników. Odczyt danych z wykresu może być obarczony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
  - Fig 1; dot. odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą, pogorszeniem lub brakiem zmian wyniku w skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L ze względu na sposób prezentacji danych. Odczyt danych z wykresu może być obarczony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
  - Fig. 1 (suplement) dot. wskaźnika wypełnienia kwestionariuszy jakości życia. Odczyt danych z wykresu może być obarczony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
  - Fig. 2 (suplement) dot. średniej wartości wyniku ze względu na fakt, że w analizie uwzględniono średnią zmianę wyniku.
  - Fig. 3, Fig 4., Fig 5 (suplement): dot. odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą, pogorszeniem lub brakiem zmian wyniku w skali EORTC QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L ze względu na sposób prezentacji danych. Odczyt danych z wykresu może być obarczony błędem i prowadzić do niskiej wiarygodności wyników.
  - Liczby zdarzeń z Fig.2 ze względu na brak pewności czy dane zdarzenie wystąpiło u chorego tylko raz. W związku z czym liczby zdarzeń nie można traktować jako częstości zdarzeń.

\*różne rodzaje progresji nie wykluczają się wzajemnie, u jednego chorego może być zgłoszony więcej niż jeden rodzaj progresji

\*\*zgodnie z przepisami krajowymi, rodzaj rasy nie był zbierany we Francji

\*\*\*brak danych dla jednego chorego z grupy ENZ+ADT

^zdefiniowane wg kryteriów CHAARTED jako obecność przerzutów obejmujących trzewia lub w przypadku braku zmian trzewnych,  $\geq 4$  zmiany w kościach, z których jedna lub więcej musi znajdować się poza kręgosłupem i kośćmi miednicy; niektóre ośrodki badawcze nieprawidłowo podawały informacje o objętości choroby dla niektórych chorych w czasie randomizacji, które zostały skorygowane podczas przeglądu medycznego w momencie włączenia do badania, co skutkowało różnicą o około 20 chorych z dużą lub małą objętością choroby między grupami

^^w publikacji *Stenzl 2020* podano odsetek 77% (w grupie ENZ+ADT oraz w grupie PLC+ADT); przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^obejmuje czas od obustronnej orchiektomii u chorych którzy wcześniej mieli ją wykonaną

§w publikacji *Stenzl 2020* podano odsetek 23% (w grupie ENZ+ADT oraz w grupie PLC+ADT); przyczyna rozbieżności nie jest znana

§§chory stosował ADT, jednak czas trwania leczenia jest nieznan

§§§w publikacji *Stenzl 2020* podano medianę dla populacji N=574 w grupie ENZ+ADT, natomiast N=576 w grupie PLC+ADT; przyczyna rozbieżności nie jest znana

&wszystkie pozycje i wyniki w skali QLQ-PR25 są przekształcane liniowo w skalę od 0 do 100; wyższy wynik w podskali objawów ze strony układu moczowego oznacza więcej objawów

&&Średni wynik mieści się w zakresie od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszy ból

&&&oceniają na podstawie oceny niezależnej centralnej komisji po ocenie badacza na początku badania

#całkowity wynik oceny funkcjonalnej terapii raka; prostaty mieści się w zakresie 0; 156, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia

## 11.6.2. ENZAMET

ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]
METODYKA
<p><b>W analizie uwzględniono jedynie chorych, u których leczenie DOC nie było zaplanowane (ang. <i>no early docetaxel planned</i>).</b></p> <p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, faza III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja odbyła się przy użyciu centralnego systemu randomizacji, który nadał każdemu choremu unikalny numer identyfikacyjny; randomizację stratyfikowano w zależności od objętości choroby (duża/mala), planowanej wczesnej terapii DOC* (tak/nie), planowanej terapii antyresorpcyjnej kości (tak/nie), wyniku w skali ACE-27 (0-1/2-3) oraz ośrodka badawczego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak (badanie otwarte)**;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 14 (1,2%) spośród 1125 chorych, w tym 4 (0,7%) spośród 563 chorych otrzymujących enzalutamid z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 10 (1,8%) spośród 562 chorych otrzymujących NSAA (8 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji);</p> <p><b>Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):</b> niskie ryzyko błędów<sup>22</sup>;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p>

<sup>22</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5



**ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]**

**Sponsor:** Astellas Scientific, Medical Affairs, grant nr 704970, Cancer Clinical Trials Program of Cancer Australia, stypendium (APP1102604), granty (1037786 oraz 1150467) z National Health and Medical Research Council of the Australian Government Department of Health;

**Liczba ośrodków:** 83 ośrodki w 6 krajach (Australia, Kanada, Irlandia, Nowa Zelandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji wynosiła 34 miesiące oraz mediana 68 miesięcy; data odcięcia danych: 19.01.2022 r.;

**Analiza statystyczna:** ustalono, że należy włączyć 1100 chorych (liczba zgonów 470), aby zapewnić moc statystyczną wynoszącą co najmniej 80% do wykrycia o 25% mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu w grupie ENZ niż w grupie standardowej opieki (HR 0,75), z dwustronnym współczynnikiem błędu typu I na poziomie 0,05. W obliczeniach przyjęto wskaźnik 3-letniego przeżycia wynoszący 65% w grupie otrzymującej standardową opiekę. Zastosowano metodę Kaplana; Meiera do podsumowania punktów końcowych dla czasu do wystąpienia zdarzenia i obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia po 3 latach. Zastosowano regresję proporcjonalnego hazardu Coxa do oszacowania współczynników ryzyka, ich 95% przedziałów ufności oraz interakcji między przypisaniem do grupy a wstępnie określonymi charakterystykami wyjściowymi. Protokół w wersji 1. i 2. wzywał do tymczasowej analizy przeżycia całkowitego po wystąpieniu 67% z 470 zgonów przy użyciu funkcji Lan-DeMets alfa. Wersja protokołu nr. 3, która została stworzona po udostępnieniu zewnętrznych dowodów na poprawę całkowitego czasu przeżycia dzięki wczesnemu leczeniu ABl, dodała tymczasowe analizy całkowitego przeżycia po wystąpieniu 50% oraz 80% wcześniej określonych 470 zgonów. Komitet wykonawczy badania podjął te decyzje bez wiedzy o wynikach w każdej z leczonych grup;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- przerzutowy gruczolakorak prostaty:
  - potwierdzony histopatologicznie lub cytopatologicznie, na podstawie biopsji miejsca przerzutowego;
  - potwierdzony histopatologicznie, na podstawie biopsji TRUS, radykalnej prostatektomii lub TURP i przerzutów;
  - choroba przerzutowa typowa dla raka prostaty, tj. obejmująca węzły chłonne kości lub miednicy lub węzły chłonne okołoaortalne oraz wzrastające stężenie PSA w surowicy, wynoszące  $>20$  ng/ml;
  - przerzuty obrazowane w TK, prześwietleniu kości za pomocą techniki-99;
- zmiany docelowe lub inne niż docelowe określone zgodnie z kryteriami wg RECIST 1.1;
- odpowiednia czynność szpiku kostnego:
  - stężenie Hb  $\geq 100$  g/l;
  - stężenie WCC  $\geq 4,0 \times 10^9$ /l;
  - stężenie płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9$ /l;
- odpowiednia czynność wątroby:
  - stężenie ALAT  $< 2 \times$  GGN;
  - stężenie bilirubiny  $< 1,5 \times$  GGN (lub, jeśli stężenie bilirubiny wynosi  $1,5-2 \times$  GGN, stężenie bilirubiny sprzężonej musi być w normie);
  - jeśli obecne są przerzuty do wątroby, stężenie ALAT musi wynosić  $< 5 \times$  GGN;
- odpowiednia czynność nerek: obliczony klirens kreatyniny  $> 30$  ml/min (Cockcroft-Gault);
- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2 (chorzy ze stanem sprawności wynoszącym 2 kwalifikują się tylko wtedy, gdy pogorszenie stanu sprawności jest spowodowane chorobą);
- rozpoczęcie leczenia jest możliwe do rozpoczęcia w ciągu 7 dni po randomizacji;

**ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]**

- supresję testosteronu rozpoczęto do 12 tygodni przed randomizacją, wcześniejsza adiuwentowa supresja testosteronu do 24 miesięcy była dozwolona, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy wcześniej.

**Kryteria wykluczenia:**

- rak prostaty o histopatologii mięsakoraka (sarkomatoidalnego lub wrzecionowatokomórkowego) lub raka z różnicowaniem neuroendokrynnym;
- napad drgawkowy lub jakiegokolwiek stan, który może predysponować do napadu (np. wcześniejszy udar koronny lub znaczny uraz mózgu) w wywiadzie;
- utrata przytomności lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 miesięcy od randomizacji w wywiadzie;
- choroba sercowo-naczyniowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica, zastoinowa niewydolność serca (klasa II lub wyższa wydolności czynnościowej wg NYHA), aktywne zaburzenia rytmu serca o stopniu nasilenia >2 w wywiadzie; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przewlekłe stabilne migotanie przedsionków jest dozwolone, jeśli wdrożono stabilne leczenie przeciwzakrzepowe;
- oczekiwana długość życia wynosząca <12 miesięcy;
- inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją w wywiadzie, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, lub odpowiednio leczonego nieinwazyjnego raka urotelialnego pęcherza moczowego (nowotwory Tis, Ta i T1 niskiego stopnia);
- współistniejąca choroba, w tym ciężkie zakażenie, uniemożliwiająca przestrzeganie procedur medycznych zgodnie z protokołem badania (zakażenie wirusem HIV nie stanowi kryterium wykluczenia, jeśli jest kontrolowane lekami przeciwretrowirusowymi, na które nie wpływa jednoczesne podawanie enzalutamidu);
- jakiegokolwiek uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, społeczne lub geograficzne, które mogą utrudniać przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu obserwacji, w tym uzależnienie od alkoholu lub nadużywanie narkotyków;
- brak zgody chorego lub niemożność stosowania metod antykoncepcji mechanicznej akceptowanych z medycznego punktu widzenia;
- ADT w wywiadzie stosowane w przypadku raka prostaty (w tym obustronna orchidektomia), z wyjątkiem:
  - ADT w czasie <12 tygodni przed randomizacją oraz stabilne lub zmniejszające się stężenie PSA (12 tygodni liczone od momentu pierwszej dawki doustnego antyandrogeny, LHRH lub kastracji chirurgicznej; zależnie co nastąpi wcześniej);
  - leczenie adjuwantowe w którym zakończenie uzupełniającej terapii hormonalnej nastąpiło ponad 12 miesięcy przed randomizacją oraz całkowity czas leczenia hormonalnego nie przekroczył 24 miesięcy;
- udział w innym badaniu klinicznym dotyczących leczenia raka prostaty.

**Dane demograficzne**

Parametr		ENZ+ADT	NSAA+ADT
Liczba chorych		563	562
Wiek	Średnia (SD) [lata]	68,9 (8,1)	68,8 (8,3)
	Mediana (IQR) [lata]	69,2 (63,2; 74,5)	69,0 (63,6; 74,5)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	405 (71,9)	405 (72,1)
	1	150 (26,6)	151 (26,9)
	2	8 (1,4)	6 (1,1)
	≤7	152 (27,0)	163 (29,0)

ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]			
Wynik w skali Gleasona***, n (%)	8-10	335 (59,5)	321 (57,1)
	Nieznany	76 (13,5)	78 (13,9)
BMI	Średnia (SD)	28,5 (5,0)	28,1 (4,8)
	Mediana (IQR)	27,8 (25,2; 31,1)	27,7 (25,0; 30,7)
Kraj, n (%)	Australia	324 (57,5)	321 (57,1)
	Kanada	97 (17,2)	107 (19,0)
	Irlandia	39 (6,9)	43 (7,7)
	Nowa Zelandia	20 (3,6)	19 (3,4)
	Wielka Brytania	63 (11,2)	50 (8,9)
	Stany Zjednoczone	20 (3,6)	22 (3,9)
Zaplanowana wczesna terapia DOC, n (%)	TAK^^	254 (45,1)	249 (44,3)
	NIE	309 (54,9)	313 (55,7)
Objętość choroby, n (%)	Duża	291 (51,7)	297 (52,8)
	Mała	272 (48,3)	265 (47,2)
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		238 (42,3)	235 (41,8)
Terapia antyresorpcyjna kości, n (%)		55 (9,8)	58 (10,3)
Wskaźnik ACE-27, n (%)	0-1	422 (75,0)	419 (74,6)
	2-3	141 (25,0)	143 (25,4)
Liczba przerzutów do kości, n (%)	1-3	161 (28,6)	165 (29,4)
	≥4	288 (51,2)	294 (52,3)
	Brak	114 (20,2)	103 (18,3)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	Nie	501 (89,0)	495 (88,1)
	Tak	62 (11,0)	67 (11,9)
Miejsce przerzutów trzewnych, n (%)	Nadnercza	1 (0,2)	6 (1,1)
	Wątroba	13 (2,3)	11 (2,0)
	Płuco	55 (9,8)	48 (8,5)
	Opłucna	3 (0,5)	5 (0,9)
	Inne	0 (0,0)	4 (0,7)
Stopień T, n (%)^	T0	1 (0,2)	3 (0,5)
	T1	23 (4,1)	30 (5,3)
	T2	124 (22,0)	131 (23,3)
	T3	229 (40,7)	198 (35,2)
	T4	56 (9,9)	60 (10,7)
	TX	54 (9,6)	72 (12,8)

ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]			
	Nieznany	76 (13,5)	68 (12,1)
Stopień N, n (%)^	N0	226 (40,1)	237 (42,2)
	N1	205 (36,4)	194 (34,5)
	NX	63 (11,2)	65 (11,6)
	Nieznany	69 (12,3)	66 (11,7)
Stopień M, n (%)^	M0	155 (27,5)	157 (27,9)
	M1	335 (59,5)	347 (61,7)
	MX	27 (4,8)	27 (4,8)
	Nieznany	46 (8,2)	31 (5,5)
Czas od diagnozy choroby pierwotnej [miesiące]	Średnia (SD)	26,9 (45,3)	23,9 (40,2)
	Mediana (IQR)	2,0 (2,0; 39,1)	3,1 (1,7; 32,7)
Czas od diagnozy przerzutów [miesiące]	Średnia (SD)	2,9 (6,9)	3,1 (7,2)
	Mediana (IQR)	1,9 (0,9; 2,8)	1,9 (1,0; 2,8)
Wcześniejsze adjuwantowe leczenie ADT, n (%)		58 (10,3)	40 (7,1)
Wcześniejsze leczenie anti-androgenami, n (%)^^^		285 (50,6)	316 (56,2)
Wcześniejsze leczenie agonistą lub antagonistą LHRH, n (%)^^^		411 (73,0)	418 (74,4)
Wcześniejsza obustronna orchiektomia, n (%)		5 (0,9)	8 (1,4)
Wcześniejsze leczenie DOC, n (%)^^^		95 (16,9)	83 (14,8)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> ENZ w postaci miękkich kapsułek żelatynowych 40 mg p.o. w dawce 160 mg (4 kapsułki) raz dziennie, podawany do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Podawanie ENZ rozpoczęto w ciągu 7 dni od randomizacji.</p> <p>W przypadku gdy chory otrzymuje NSAA, wówczas podawanie NSAA zostaje przerwane w momencie randomizacji, a leczenie ENZ rozpoczyna się w ciągu 7 dni lub od dnia randomizacji.</p> <p>Siła działania ENZ zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C8, np. gemfibrozylu. Zaleca się odstawienie tych leków przed rozpoczęciem leczenia ENZ. Jeśli jednak odstawienie tych leków nie było możliwe, chorzy będą musieli rozpocząć stosowanie ENZ w dawce 80 mg dziennie. Chorym nie zwiększano dawki ENZ do 160 mg, dopóki nie zaprzestali jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP2C8.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> standardowa niesteroidowa terapia anti-androgenowa (NSAA), czyli bikalutamid 50 mg dziennie, nilutamid 150 mg dziennie lub flutamid 250 mg trzy razy dziennie. O wyborze NSAA decyduje lekarz prowadzący. Podawanie leku powinno odbywać się zgodnie ze wskazaniem zamieszczonym w ChPL danego leku. Stosowanie cyproteronu było zabronione. Podawanie NSAA rozpoczęto w ciągu 7 dni od randomizacji, do momentu wystąpienia klinicznej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali standardową terapię podstawową (LHRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór terapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego. LHRH podawano zgodnie z ChPL. Obejmuje, ale nie ogranicza się do: gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny i degareliksu. Preferowane było stosowanie preparatu depot co 3 miesiące, ponieważ jego podawanie często korespondowało z ocenami protokołu. W przypadku gdy zamiast LHRH lekarz prowadzący zalecił kastrację chirurgiczną z obustronną orchidektomią, to należało ją wykonać mniej niż 12 tygodni przed randomizacją lub</p>			

### ENZAMET [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022]

7 dni po randomizacji. Leczenie ADT rozpoczęte przed randomizacją uważa się za najwcześniejszą datę podania antyandrogenów lub LHRH.

Leczenie wspomagające obejmowało również leczenie standardowe w zapobieganiu osteoporozie podczas terapii ADT obejmujące:

- węglan wapnia w dawce co najmniej 500 mg p.o. dziennie (np. Caltrate™, Tums™), wapń najlepiej wchłania się podczas posiłków;
- witamina D, poprzez doustne podanie dowolnej multiwitaminy zawierającej co najmniej 400 j.m. witaminy D.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- kliniczna progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- czas do progresji PSA;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- profil bezpieczeństwa.

#### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- z publikacji *Davis 2019* nie ekstrahowano ang. *numer at risk* dla danych punktów czasowych przedstawionych na wykresie np. FigureS4;
- z publikacji *Davis 2019* dla AESI w 6 mies. nie ekstrahowano zdarzeń z wyszczególnieniem każdego stopnia nasilenia (przedstawiono łączną częstość AESI o dowolnym stopniu nasilenia).

\*po włączeniu do badania 88 chorych (głównie z Australii i Nowej Zelandii), wczesne stosowanie DOC z supresją testosteronu było dozwolone w 2. wersji protokołu (zaktualizowanej w listopadzie 2014 r.) jako czynnik stratyfikujący, zgodnie z dowodami wskazującymi na poprawę przeżywalności. Decyzja o rozpoczęciu wczesnego leczenia DOC była pozostawiana poszczególnym chorym i ich lekarzom. W przypadku stosowania DOC schemat obejmował 75mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (bez równoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli. Dopuszczone było do dwóch cykli DOC przed randomizacją

\*\*niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonał przeglądu postępów oraz wyników badania

\*\*\*wynik Gleasona waha się od 2 do 10 dla histologicznego obrazu raka, gdzie wyższe liczby wskazują na guz o wyższym stopniu złośliwości

^stopień w momencie pierwszej diagnozy

^^sześć cykli DOC otrzymało 159 (65,4%) z 243 chorych w grupie ENZ oraz 181 (76,1%) z 238 chorych w grupie NSAA

^^^rozpoczęto w ciągu 12 tygodni od randomizacji

### 11.6.3. STAMPEDE-2

### STAMPEDE-2 [Attard 2023, Hoyle 2019]

#### METODYKA

Badanie randomizowane, z grupą kontrolną, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III.

W ramach protokołu platformy *STAMPEDE* równolegle prowadzono kilka badań klinicznych. W niniejszej części przedstawiono charakterystykę badania dotyczącego porównania ABI+ADT vs ADT u chorych z chorobą przerzutową.

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzielili w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ABI+ADT lub ADT (badanie dot. ABI) przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, opracowanego i utrzymywanego przez jednostkę badawczą. Randomizacja przebiegała centralnie zgodnie z algorytmem minimalizacji z 20% elementem losowym, ze stratyfikacją wg ośrodka, wieku (<70 vs ≥70 lat), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1-2), planowanej ADT oraz regularnego długotrwałego stosowania aspiryny lub NLPZ (tak vs nie), stanu węzłów

### STAMPEDE-2 [Attard 2023, Hoyle 2019]

chłonnym miednicy (pozytywny vs negatywny), planowanej radioterapii w ramach standardowej terapii (zamierzona lub w wywiadzie vs nie). Planowane stosowanie DOC zostało dodane jako czynnik stratyfikujący w dniu 17 grudnia 2015 r. Kwalifikujący się chorzy mogli zostać przydzieleni do dowolnego badania, które rekrutowało chorych jednocześnie do różnych badań w protokole platformy STAMPEDE;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 1003 włączonych chorych łącznie utracono 690 (68,8%), w tym:

- w grupie ABI+ADT spośród 501 chorych utracono łącznie 307 (61,3%), w tym 293 (58,5%) chorych z powodu zgonu oraz 14 (2,8%) chorych z powodu wycofania się z badania [7 (1,4%) z powodu decyzji chorego lub badacza, 4 (0,8%) z powodu zmiany terapii, 3 (0,6%) z nieznanego przyczyny];
- w grupie ADT spośród 502 chorych utracono łącznie 380 (75,7%), w tym 371 (73,9%) z powodu zgonu oraz 9 (1,8%) z powodu wycofania się z badania [5 (1,0%) z powodu decyzji chorego lub badacza, 2 (0,4%) z powodu zmiany terapii, 2 (0,4%) z nieznanego przyczyny];

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):** umiarkowane ryzyko błędu<sup>23</sup>;

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA;

**Sponsor:** Cancer Research U.K., Medical Research Council, Astellas Pharma, Clovis, Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer i Sanofi Aventis.;

**Liczba ośrodków:** 117 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii;

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji: 42 miesiące, data odcięcia danych: 01 sierpnia 2018 – dane z publikacji Hoyle 2019, mediana okresu obserwacji: 96 miesięcy, data odcięcia danych: 03 lipca 2022 – dane z publikacji Attard 2023;

**Analiza statystyczna:** do wykrycia różnicy pomiędzy grupami zastosowano nieparametryczny stratyfikowany test *log rank*. Do oszacowania względnych efektów leczenia zastosowano modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Wszystkie testy przedstawiono jako dwustronne, z 95% przedziałami ufności i odpowiednimi p-wartościami;

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

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- przerzutowy, potwierdzony histologicznie gruczolakorak prostaty;
- zamiar leczenia długoterminową terapią deprywacji androgenów;
- możliwość leczenia według wszystkich protokołów i obserwacji, stan sprawności wg WHO 0-2;
- ukończenie odpowiednich badań przed randomizacją;
- prawidłowa czynność hematologiczna: liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  i płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ;
- prawidłowa czynność nerek, zdefiniowana jako GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- pisemna świadoma zgoda;
- chęć przestrzegania harmonogramu obserwacji w badaniu;
- stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, jeśli dotyczy;

##### Kryteria wykluczenia:

- w wywiadzie leczenie ogólnoustrojowe raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami;

<sup>23</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

**STAMPEDE-2 [Attard 2023, Hoyle 2019]**

- w wywiadzie ekspozycja na terapię hormonalną przez okres >12 miesięcy lub zakończona ekspozycja <12 miesięcy przed randomizacją;
- przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;
- nieprawidłowa funkcja wątroby obejmująca którekolwiek z poniższych:
  - stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 1,5$  x GGN (z wyjątkiem chorych z chorobą Gilberta, u których górna granica stężenia bilirubiny w surowicy wynosi 51,3  $\mu\text{mol/l}$  lub 3 mg/dl)
  - AST lub ALT  $\geq 2,5$  x GGN (ośrodek badawczy musi podczas randomizacji wskazać, czy jeden czy oba testy są wykonywane w ośrodku. Jeżeli dostępne są oba wyniki, oba muszą potwierdzać kwalifikowalność);
- jakkolwiek inna w wywiadzie lub obecna choroba nowotworowa, która w ocenie klinicysty może zakłócać leczenie lub ocenę w ramach badania;
- każda rana w wyniku zabiegu chirurgicznego, która w ocenie klinicysty może zakłócać lub prowadzić do pogorszenia w zakresie stosowanego leczenia;
- istotna choroba układu krążenia, w tym: ciężka niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego w czasie <6 miesięcy przed randomizacją, tętnicze incydenty zakrzepowe w czasie <6 miesięcy przed randomizacją, klinicznie istotna niewydolność serca wymagająca leczenia, zdefiniowana jako klasa II lub wyższa wg NYHA, choroba naczyniowo-mózgowa (np. udar lub epizod przemijającego niedokrwienia) w czasie <6 miesięcy przed randomizacją, inne istotne choroby układu krążenia, które w opinii badacza wykluczają chorego do przyjęcia którejkolwiek z badanej terapii.

**Dane demograficzne**

Parametr		ADT+ABI	ADT
Liczba chorych		501	502
Wiek [lata]	mediana (IQR)	67 (62; 71)	67 (62; 72)
	min-max	42; 85	39; 84
Stężenie PSA przed ADT [ng/ml]	mediana (IQR)	96 (29; 371)	97 (26; 358)
	min-max	0; 21460	1; 10530
Czas od rozpoznania do randomizacji [dni]	mediana (IQR)	77 (54; 97)	71 (51; 95)
	min-max	3; 5384	0; 4866
Stopień T, n (%)	T0-T2	51 (10,2)	56 (11,2)
	T3	289 (57,7)	270 (53,8)
	T4	118 (23,6)	137 (27,3)
	TX	43 (8,6)	39 (7,8)
Stopień N (węzły chłonne miednicy), n (%)	N0	167 (33,3)	175 (34,9)
	N+	293 (58,5)	291 (58,0)
	NX	41 (8,2)	36 (7,2)
Objętość przerzutów, n (%)	Mała	222 (44,3)	204 (40,6)
	Duża	253 (50,5)	271 (54,0)
	Dane utracone	26 (5,2)	27 (5,4)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	$\leq 7$	115 (23,0)	118 (23,5)
	8	117 (23,4)	106 (21,1)

STAMPEDE-2 [Attard 2023, Hoyle 2019]			
	9	231 (46,1)	245 (48,8)
	10	18 (3,6)	23 (4,6)
	Nieznany	20 (4,0)	10 (2,0)
Stan sprawność wg WHO, n (%)	0	376 (75,0)	370 (73,7)
	1	118 (23,6)	125 (24,9)
	2	7 (1,4)	7 (1,4)
Ból związany z rakiem prostaty, n (%)	Nieobecny	389 (77,6)	396 (78,9)
	Obecny	107 (21,4)	102 (20,3)
	Nieznany	5 (1,0)	4 (0,8)
Stosowanie aspiryny w wywiadzie, n (%)	Nie	411 (82,0)	412 (82,1)
	Tak	90 (18,0)	90 (17,9)
Stosowanie NLPZ w wywiadzie, n (%)	Nie	449 (89,6)	448 (89,2)
	Tak	52 (10,4)	54 (10,8)
Planowana lub obecna terapia hormonalna, n (%)	Orchiektomia	3 (0,6)	3 (0,6)
	Agoniści lub antagoniści hormonu uwalniającego hormon luteinizujący	498 (99,4)	497 (99,0)
	Bikalutamid	0 (0,0)	1 (0,2)
	Maksymalna blokada androgenów	0 (0,0)	1 (0,2)
Paliatywna radioterapia planowana jako standardowa terapia, n (%)	Nie	480 (95,8)	479 (95,4)
	Tak	21 (4,2)	23 (4,6)
Leczenie prostaty w wywiadzie, n (%)	Nie	466 (93,0)	475 (94,6)
	Tak	35 (7,0)	27 (5,4)
Planowane stosowanie DOC jako standardowej terapii, n (%)	Nie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Tak	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nie dotyczy (przed zmianą standardu leczenia)	501 (100,0)	502 (100,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Protokół badania wymagał od chorych rozpoczęcia ADT (z zamiarem stosowania przez całe życie) nie dłużej niż 12 tygodni przed losowym przydziałem.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> ABI 1000 mg oraz prednizolon 5 mg (w ośrodkach zlokalizowanych w Szwajcarii prednizolon) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z ADT (agonista lub antagonist LHRH lub obustronna orchiektomia);          Badane leczenie podawano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej lub z jakiegokolwiek innego powodu wymagającego przerwania leczenia.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ADT (agonista lub antagonist LHRH lub obustronna orchiektomia);</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> po wdrożeniu poprawki do protokołu, DOC (75 mg/m<sup>2</sup>) dożylnie przez 6 cykli z prednizolonem (10 mg) doustnie raz dziennie było dozwolone po rozpoczęciu ADT, ale przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zezwolono na radioterapię w celu złagodzenia objawów.</p>			



### STAMPEDE-2 [Attard 2023, Hoyle 2019]

Wszystkie leki towarzyszące należy kontynuować przez cały okres badania, chyba że odpowiedzialny klinicysta zdecyduje inaczej lub istnieje potencjalna interakcja z badanym leczeniem, w którym to przypadku obowiązkiem odpowiedzialnego klinicysty jest podjęcie zalecanych działań. Należy zapoznać się z sekcją dotyczącą każdego indywidualnego leczenia próbnego, aby zobaczyć listę leków, które mogą potencjalnie wchodzić w interakcje. Zbierane są dane dotyczące długotrwałego (>6 miesięcy) stosowania następujących leków z grup będących przedmiotem zainteresowania: statyny, metformina, aspiryna, bisfosfoniany lub denosumab.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- OS;
- rPFS.

**Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:**

Pozostałe punkty końcowe inne niż OS i rPFS, które nie spełniają kryterium włączenia do NMA wg PICOS.

## 11.6.4. LATITUDE

### LATITUDE [Fizazi 2019, Fizazi 2017]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, międzynarodowe, wielośrodkowe, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzielili w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ABI+ADT i prednizon vs PLC+ADT. Randomizację przeprowadzono za pomocą wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji przygotowanego przez niezależnego, nie biorącego udziału w badaniu statystyka. Chorym przypisywano unikalne identyfikatory za pomocą scentralizowanego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie obecności mierzalnej choroby trzewnej (tak vs nie) oraz oceny stanu sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2);

**Zaślepienie:** zarówno chorzy jak i badacze byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia przez cały okres badania. Tabletki doustne PLC były dopasowane pod względem wielkości, koloru i kształtu do ABI i prednizonu w celu utrzymania zaślepienia. Ponadto przydziały leczenia zostały odślepienie, jeśli zalecił to Niezależny Komitet Monitorujący Dane w celu analizy bezpieczeństwa w regularnych odstępach czasu.

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 1199 zrandomizowanych chorych łącznie utracono 983 (82,0%) chorych analizowanych w populacji ITT, w tym:

- w grupie ABI+ADT utracono 440 (73,7%) spośród 597 chorych, w tym 254 (42,5%) chorych z powodu progresji choroby, 60 (10,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 52 (8,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 36 (6,0%) chorych z powodu zgonu, 21 (3,5%) chorych z powodu decyzji lekarza, 10 (1,7%) chorych z innego powodu, 4 (0,7%) chorych powodu braku zgodności i 3 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;
- w grupie PLC+ADT utracono 543 (90,2%) spośród 602 chorych, w tym 389 (64,6%) chorych z powodu progresji choroby, 53 (8,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 35 (5,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 26 (4,3%) chorych z powodu zgonu, 19 (3,2%) chorych z powodu decyzji lekarza, 13 (2,2%) chorych z innych powodów, 2 (0,3%) chorych z powodu braku zgodności u 2 (0,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collabortion (RoB 2):** niskie ryzyko błędów<sup>24</sup>;

<sup>24</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

**LATITUDE [Fizazi 2019, Fizazi 2017]**

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA;

**Sponsor:** Janssen Research and Development;

**Liczba ośrodków:** 235 ośrodków w 34 krajach;

**Okres obserwacji:** dla najdłuższego okresu mediana wynosiła 51,8 miesiąca (data odcięcia danych 15 sierpnia 2018 r.) – dane z publikacji *Fizazi 2019*;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej wynosił 0,05 z alokacją między dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi OS z przypisanym poziomem istotności 0,049 oraz rPFS z przypisanym poziomem istotności 0,001. Drugorzędowe punkty końcowe testowano za pomocą procedury testu Hochberga w celu kontroli błędu I rodzaju w grupie (rodzinie) testów. Podstawową statystyczną metodą porównania punktów końcowych czasu do zdarzenia był stratyfikowany test log-rank, zgodnie z czynnikami stratyfikacji. Do oszacowania współczynnika ryzyka i związanego z nim 95% przedziału ufności wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$ ;
- stan sprawności ECOG 0-2;
- nowo rozpoznany ( $\leq 3$  miesiące przed randomizacją), patologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez różnicowania neuroendokrynnego lub cech histologicznych raka drobnokomórkowego;
- rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, wrażliwy na kastrację, udokumentowany dodatnim wynikiem scyntygrafii kości lub zmian przerzutowych w momencie rozpoznania za pomocą TK/MR zgodnie z kryteriami odpowiedzi RECIST, wersja 1.1;
- obecność co najmniej 2 z 3 następujących czynników wysokiego ryzyka związanych ze złym rokowaniem: wynik Gleasona  $\geq 8$  (w skali od 2 do 10, gdzie wyższy wyniki wskazuje na bardziej agresywną chorobę),  $\geq 3$  zmiany kostne i obecność mierzalnych przerzutów trzewnych;
- odpowiednia czynność hematologiczna, czynność wątroby i nerek;

**Kryteria wykluczenia:**

- w wywiadzie chemioterapia, radioterapia lub operacja chirurgiczna z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego. Dozwolone było stosowanie:
  - $\leq 3$  miesięcznej ADT za pomocą analogów LHRH lub orchiektomii z równoczesnym stosowaniem antyandrogeny I. generacji lub bez,) przed rozpoczęciem udziału w badaniu; lub
  - jeden kurs paliatywnej radioterapii lub zabieg chirurgiczny w celu leczenia objawów związanych z chorobą przerzutową;
- obecność czynnego zakażenia, przerzutów do mózgu, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, klinicznie istotnej choroby serca, czynnego lub objawowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby lub innego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 5 lat.
- rak drobnokomórkowy gruczołu krokowego lub klinicznie istotna choroba serca, nadnerczy lub wątroby lub nowotwór złośliwy inny niż rak gruczołu krokowego lub nieczerniakowy rak skóry w czasie ostatnich 5 lat.

**Dane demograficzne**

Parametr	ABI+ADT	PLC+ADT
Liczba chorych	597	602
Wiek, mediana (zakres) [lata]	68,0 (38; 89)	67,0 (33; 92)

<b>LATITUDE [Fizazi 2019, Fizazi 2017]</b>			
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	221 (37,0)	233 (38,7)
	65-69 r.ż.	112 (18,8)	134 (22,3)
	70-74 r.ż.	141 (23,6)	115 (19,1)
	≥75 r.ż.	123 (20,6)	120 (19,9)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	326 (54,6)	331 (55,0)
	1	245 (41,0)	255 (42,4)
	2	26 (4,4)	16 (2,7)
Wstępny wynik w skali Gleasona, n (%)	<7	4 (0,7)	1 (0,2)
	7	9 (1,5)	15 (2,5)
	≥8	584 (97,8)	586 (97,3)
Wyjściowy wynik w skali oceny bólu BPI-SF, n (%)	0-1	284 (49,8)/ N=570	288 (49,7)/ N=579
	2-3	123 (21,6)/ N=570	137 (23,7)/ N=579
	≥4	163 (28,6)/ N=570	154 (26,6)/ N=579
Liczba przerzutów do kości podczas badania przesiewowego, n (%)	≥3 przerzuty	586 (98,2)	585 (97,2)
	<3 przerzuty	11 (1,8)	17 (2,8)
Obecność wysokiego ryzyka podczas badania przesiewowego, n (%)	Wynik w skali Gleasona ≥8 i ≥3 przerzuty do kości	573 (96,0)	569 (94,7)/ N=601
	Wynik w skali Gleasona ≥8 i mierzalna choroba trzewna	82 (13,7)	87 (14,5)/ N=601
	≥3 przerzuty do kości i mierzalna choroba trzewna	84 (14,1)	85 (14,1)/ N=601
	Wynik w skali Gleasona ≥8 i ≥3 przerzuty do kości i mierzalna choroba trzewna	71 (11,9)	70 (11,6)/ N=601
Objętość choroby, n (%)	Mała	487 (81,6)	468 (77,7)
	Duża	110 (18,4)	133 (22,1)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (0,2)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	580 (97,3)/ N=596	585 (97,5)/ N=600
	Wątroba	32 (5,4)/ N=596	30 (5,0)/ N=600
	Płuca	73 (12,2)/ N=596	72 (12,0)/ N=600
	Węzły chłonne	283 (47,5)/ N=596	287 (47,8)/ N=600
	Masa prostaty	151 (25,3)/ N=596	154 (25,7)/ N=600
	Trzewia	18 (3,0)/ N=596	13 (2,2)/ N=600
	Tkanki miękkie	9 (1,5)/ N=596	15 (2,5)/ N=600
	Inne	2 (0,3)/ N=596	0 (0,0)/ N=600

LATITUDE [Fizazi 2019, Fizazi 2017]			
Wcześniejsza terapia, n (%)	Radioterapia	19 (3,4)/ N=560	26 (4,6)/ N=560
	Terapia hormonalna <sup>25</sup>	559 (99,8)/ N=560	558 (99,6)/ N=560
	Terapia agonistą lub antagonistą GnRH	449 (80,2)/ N=560	450 (80,4)/ N=560
	Orchiektomia	73 (13,0)/ N=560	71 (12,7)/ N=560
	Antyandrogen I generacji	373 (66,6)/ N=560	371 (66,3)/ N=560
	Inna	7 (1,3)/ N=560	10 (1,8)/ N=560
Czas od podania agonisty/antagonisty GnRH do podania pierwszej dawki, mediana (zakres) [miesiące]		1,08 (0,1; 3,0)/ N=445	1,08 (0,1; 3,5)/ N=449
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> ABI w dawce 1000 mg dziennie (4 tabletki po 250 mg raz dziennie) doustnie oraz ADT (agoniści LHRH, w przypadku chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej, zgodnie z decyzją badacza) i prednizon w dawce 5 mg dziennie doustnie;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC (5 tabletek) doustnie i ADT;</p> <p>Nie spożywano żadnego pokarmu przez <math>\geq 2</math> godziny przed i 1 godzinę po każdej dawce ABI i prednizonu lub odpowiednich terapii PLC. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, cofnięcia zgody na udział w badaniu lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Wybór ADT zależał od decyzji badacza. Chorzy przeszli kastrację chirurgiczną w czasie 3 miesięcy przed randomizacją lub wdrożono im chemiczną (farmakologiczną) kastrację z zastosowaniem stabilnego schematu opartego o środki hormonalne (agonista LHRH).</p> <p>W badaniu zezwolono na maksymalnie 2 redukcje dawki w leczeniu zdarzeń niepożądanych. Przy każdym zmniejszeniu dawki zmniejszono 1 tabletkę ABI lub odpowiadającego PLC. Zmniejszenie dawki prednizonu było dozwolone, jeśli było to klinicznie wskazane w przypadku zdarzeń niepożądanych. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, cofnięcia zgody na udział w badaniu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.</p> <p>Wstrzymano leczenie i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne u chorych, u których wystąpiła toksyczność związana z lekiem stopnia <math>\geq 3</math>, w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne toksyczności niezwiązane z mineralokortykoidami. Leczenie ABI nie zostało ponownie rozpoczęte, do czasu gdy objawy toksyczności nie ustąpiły do stopnia 1. lub do stanu początkowego, a leczenie całkowicie przerwano, jeśli objawy nie ustąpiły.</p> <p>Chorzy z grupy PLC+ADT mogli przejść na leczenie ABI+ADT+ prednizon w otwartej fazie przedłużenia badania.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opioidowych leków przeciwbólowych w razie potrzeby w przypadku bólu związanego z chorobą nowotworową;</li> <li>• bisfosfoniary i denosumab do leczenia przerzutów do kości;</li> <li>• konwencjonalne suplementy multiwitaminowe, selenowe i sojowe;</li> <li>• zwiększenie dawki prednizonu o 5 mg/dobę jest dozwolone w leczeniu opornych na leczenie toksyczności związanych z mineralokortykoidami;</li> <li>• epelerenon może być stosowany do leczenia toksyczności związanej z mineralokortykoidami;</li> </ul>			

<sup>25</sup> wartości wskazane w publikacji *Fizazi 2019*. W publikacji *Fizazi 2017* podano, że terapię hormonalną stosowano u 501 (89,5%) chorych w grupie ABI+ADT oraz u 501 (89,5%) chorych w grupie PLC+ADT – przyczyna rozbieżności nie jest znana

### LATITUDE [Fizazi 2019, Fizazi 2017]

- dodatkowe ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów, takie jak glukokortykoid w „dawce stresowej”, jest dozwolone, gdy jest to klinicznie wskazane w przypadku stanu medycznego zagrażającego życiu, a w takich przypadkach stosowanie steroidów zostanie udokumentowane jako lek towarzyszący;
- transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu zgodnie z wytycznymi praktyki instytucjonalnej.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- OS;
- rPFS.

#### Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

Pozostałe punkty końcowe inne niż OS i rPFS, które nie spełniają kryterium włączenia do NMA wg PICOS.

## 11.6.5. TITAN

### TITAN [Chi 2019, Chi 2021]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, międzynarodowe, wielośrodkowe, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzielili w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej APA+ADT vs PLC+ADT. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według wyniku w skali Gleasona w momencie rozpoznania ( $\leq 7$  vs  $>7$ ), regionu (Ameryka Północna vs Unia Europejska vs inne kraje) oraz stosowania DOC w wywiadzie (tak vs nie). Randomizacja została zrównoważona przy użyciu losowo permutowanych bloków. Interaktywny internetowy system odpowiedzi (IWRS) przypisywał unikalny kod leczenia, który określał przypisanie do ramienia i odpowiadającą mu terapię;

**Zaślepienie:** badacze byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia (system IWRS umożliwiał odślepienie w nagłych przypadkach). Powołano niezależny komitet monitorujący dane w celu monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności przed odślepieniem oraz sformułowania zaleceń dotyczących prowadzenia badania;

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie utracono 615 (58,5%) spośród 1051 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie APA+ADT: 257 (49,0%) z 524 chorych, w tym 138 (26,3%) chorych z powodu progresji choroby, 62 (11,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 36 (6,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (2,1%) chorych z powodu zgonu, 6 (1,1%) chorych z powodu decyzji badacza, 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,4%) chorych z innego powodu;
- w grupie PLC+ADT: 358 (67,9%) z 527 chorych, w tym 261 (49,5%) chorych z powodu progresji choroby, 44 (8,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 35 (6,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (2,5%) chorych z powodu zgonu, 4 (0,8%) chorych z powodu decyzji badacza oraz 1 (0,2%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania;

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):** niskie ryzyko błędu<sup>26</sup>;

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

<sup>26</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

**TITAN [Chi 2019, Chi 2021]**

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Janssen Research and Development;

**Liczba ośrodków:** 260 ośrodków w 23 krajach;

**Okres obserwacji:** mediana 22,7 miesiąca – data odcięcia danych: 23 listopada 2018 r. (dane z publikacji *Chi 2019*) oraz mediana 44,0 miesiąca – data odcięcia danych: 7 września 2020 r. (dane z publikacji *Chi 2021*);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej wynosił 0,05 z alokacją między dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi: OS z przypisanym poziomem istotności 0,045 oraz rPFS z przypisanym poziomem istotności 0,005. Badanie zakończy się sukcesem, jeśli co najmniej 1 z pierwszorzędownych punktów końcowych (OS lub rPFS) będzie statystycznie istotny. Podstawową metodą statystyczną wykorzystaną do porównania punktów końcowych czasu do zdarzenia był stratyfikowany test log-rank, zgodnie z czynnikami stratyfikacji. Do oszacowania zmiennych czasu do zdarzenia oraz określenia współczynników ryzyka i powiązanych przedziałów ufności wykorzystano metodę Kaplana-Meiera i model proporcjonalnych hazardów Coxa;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$ ;
- rozpoznanie gruczolakoraka prostaty potwierdzone przez badacza (w przypadku chorych z rozpoznaniem  $>5$  lat od randomizacji, wymagany jest histologiczny dowód gruczolakoraka prostaty ze zmiany przerzutowej);
- udokumentowana choroba przerzutowa ( $\geq 2$  zmiany kostne w badaniu scyntygraficznym kości z technetem-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ));
- stan sprawności ECOG 0,1 lub 2;
- ADT w wywiadzie (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna) rozpoczęta  $\geq 14$  dni przed randomizacją. Chorzy, którzy rozpoczną stosowanie agonisty lub antagonisty GnRH w czasie  $\leq 28$  dni przed randomizacją, będą musieli przyjąć antyandrogen pierwszej generacji przez co najmniej 14 dni przed randomizacją; antyandrogen należy odstawić przed randomizacją. Osoby, które otrzymały wcześniej DOC, nie muszą przyjmować antyandrogeny pierwszej generacji z agonistą lub antagonistą GnRH przez 14 dni;
- w przypadku chorych stosujących DOC w wywiadzie:
  - LVD w obrazowaniu przed podaniem DOC (wyniki scyntygrafii kości przed podaniem DOC oraz obrazy TK/MR należy przesłać do centralnego dostawcy usług obrazowania przed randomizacją);
  - otrzymanie maksymalnie 6 cykli DOC w przypadku mHSPC z LVD z ostatnią dawką w czasie 2 miesięcy od randomizacji i ustąpienie toksyczności związanej z terapią DOC (tj. nieprawidłowości parametrów hematologicznych i testów czynnościowych wątroby). Powrót do zdrowia po neurotoksyczności związanej z DOC nie jest wymagany;
  - brak progresji choroby między ostatnią dawką DOC a badaniem przesiewowym w ocenie badacza na podstawie scyntygrafii kości przed podaniem DOC oraz TK/MR i badań przesiewowych;
- w przypadku nie stosowania DOC w wywiadzie, chory mógł otrzymać ADT przez  $\leq 3$  miesiące w przypadku choroby przerzutowej przed randomizacją, w przypadku stosowania DOC w wywiadzie, chory mógł otrzymać otrzymywanie ADT przez  $\leq 6$  miesięcy przed randomizacją z powodu przerzutów;
- otrzymywanie analogu GnRH przez okres do 6 miesięcy w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, o ile zostało zakończone  $>1$  rok przed randomizacją;
- otrzymywanie ostatecznej terapii podstawowej (radioterapia lub prostatektomia);
- możliwość połknięcia całych tabletek badanego leku;
- w celu uniknięcia ryzyka uwolnienia leku poprzez ejakulację (nawet mężczyźni po wazektomii), chorzy muszą używać prezerwatywy podczas aktywności seksualnej w czasie przyjmowania badanego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Oddawanie nasienia jest zabronione podczas przyjmowania badanego leku i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;

**TITAN [Chi 2019, Chi 2021]**

- podpisanie formularzu świadomej zgody, wskazującego na zrozumienie celu i procedur wymaganych do badania oraz wyrażenie chęci udziału w badaniu, a także chęć i zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w niniejszym protokole;

**Kryteria wykluczenia:**

- wynik patologiczny wskazujący na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczołu krokowego;
- przerzuty do mózgu w wywiadzie;
- przerzuty jedynie do węzłów chłonnych;
- przerzuty trzewne (tj. do wątroby lub płuc) obserwowane w TK/MR lub  $\geq 4$  zmiany kostne w badaniu scyntygraficznym kości z technetem-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) z  $\geq 1$  zmianą poza miednicą lub kręgosłupem (brak ograniczeń co do liczby dozwolonych zmian kostnych, jeśli wszystkie są ograniczone do miednicy i kręgosłupa);
- jakiegokolwiek nowotwór złośliwy w wywiadzie (inny niż odpowiednio leczony rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek inny rak in situ obecnie w całkowitej remisji) w czasie 5 lat przed randomizacją;
- kliniczne wartości laboratoryjne podczas fazy badań przesiewowych: hemoglobina  $< 9,0$  g/dl, neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ , bilirubina całkowita  $> 1,5 \times \text{GGN}$  (u osób z jeśli bilirubina całkowita wynosi  $> 1,5 \times \text{GGN}$ , należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią i pośrednią, a jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ , chory może się kwalifikować, ALT lub AST  $> 2,5 \times \text{GGN}$ , kreatynina w surowicy  $> 2,0 \times \text{GGN}$ , albumina surowicy  $< 3,0$  g/dl);
- w wywiadzie leczenie innymi antyandrogenami drugiej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucel-T), środkami radiofarmaceutycznymi lub innymi metodami leczenia raka prostaty, z wyjątkiem wymienionych w kryteriach włączenia;
- rozpoczęcie leczenia bisfosfonianem lub denosumabem w czasie 28 dni przed randomizacją;
- stosowanie leków obniżających próg drgawkowy (muszą zostać odstawione lub zastąpione w czasie 28 dni od randomizacji);
- stosowanie innych eksperymentalnych środków terapeutycznych, radioterapii lub inwazyjnego zabiegu chirurgicznego (z wyłączeniem kastracji chirurgicznej) w czasie 28 dni od randomizacji lub obecny udział w badaniu naukowym;
- obecne lub w wywiadzie leczenie lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu napadów padaczkowych. Napad drgawkowy w wywiadzie lub stan, który może predysponować do napadu drgawkowego (w tym m.in. w wywiadzie incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienny lub utrata przytomności w czasie 1 roku przed randomizacją; malformacja tętniczo-żylna mózgu lub guzy wewnątrzczaszkowe, takie jak nerwiak osłonkowy lub oponiak, które powoduje obrzęk lub efekt masy);
- udokumentowane:
  - ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
  - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowe  $\text{BP} \geq 100$  mmHg). Chorzy z nadciśnieniem w wywiadzie mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że ciśnienie krwi jest kontrolowane przez leczenie przeciwnadciśnieniowe;
  - zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie;
  - aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego, taka jak HIV;
  - czynne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; wodobrzusze lub skazy krwotoczne wtórne do zaburzeń czynności wątroby;
- alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na lek lub jego substancje pomocnicze;
- każdy stan lub sytuacja, które w opinii badacza wykluczałyby udział w tym badaniu.

**Dane demograficzne**

Parametr	APA+ADT	PLC+ADT
Liczba chorych	525	527

TITAN [Chi 2019, Chi 2021]			
Wiek, mediana (zakres) [lata]		69 (45; 94)	68 (43; 90)
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	149 (28,4)	182 (34,5)
	65-69 r.ż.	136 (25,9)	108 (20,5)
	70-74 r.ż.	107 (20,4)	124 (23,5)
	≥75 r.ż.	133 (25,3)	113 (21,4)
Rasa, n (%)	Biała	354 (67,4)	365 (69,3)
	Azjatycka	119 (22,7)	110 (20,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	10 (1,9)	9 (1,7)
	Rdzenny mieszkaniec Ameryki lub rdzenny mieszkaniec Alaski	6 (1,1)	13 (2,5)
	Nie określono	11 (2,1)	8 (1,5)
	Inna	24 (4,6)	22 (4,2)
	Wielorasowa	1 (0,2)	0 (0,0)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	328 (62,5)	348 (66,0)
	1	197 (37,5)	178 (33,8)
	2	0 (0,0)	1 (0,2)
Wstępny wynik w skali Gleasona, n (%)	<7	41 (7,8)	39 (7,4)
	7	133 (25,3)	130 (24,7)
	>7	351 (66,9)	358 (67,9)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM, n (%)	T0	1 (0,2)	0 (0,0)
	T1	41 (7,8)	27 (5,1)
	T2	146 (27,8)	110 (20,9)
	T3	210 (40,0)	225 (42,7)
	T4	76 (14,5)	105 (19,9)
	TX	51 (9,7)	60 (11,4)
	N0	212 (40,4)	216 (41,0)
	N1	199 (37,9)	184 (34,9)
	NX	114 (21,7)	127 (24,1)
	M0	85 (16,2)	59 (11,2)
	M1	411 (78,3)	441 (83,7)
MX	29 (5,5)	27 (5,1)	
Objętość choroby, n (%)	Mała	200 (38,1)	192 (36,4)
	Duża	325 (61,9)	335 (63,6)



TITAN [Chi 2019, Chi 2021]			
Miejsce przerzutów na początku badania, n (%)	Kości	525 (100,0)	527 (100,0)
	Tylko kości	289 (55,0)	269 (51,0)
	Węzły chłonne	199 (37,9)	219 (41,6)
	Trzewia i kości	56 (10,7)	72 (13,7)
	Płuca	47 (9,0)	64 (12,1)
	Wątroba	12 (2,3)	13 (2,5)
	Tkanki miękkie i kości	22 (4,2)	27 (5,1)
Czas od wstępnego rozpoznania do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]		4,1 (0,5; 222,9)	4,0 (0,7; 341,4)
Stosowanie DOC w wywiadzie <sup>27</sup> , n (%)		58 (11,0)	55 (10,4)
Liczba przyjętych cykli wśród chorych leczonych DOC		6	6
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)	Prostatektomia/radioterapia	94 (17,9)	79 (15,0)
	Tylko prostatektomia	26 (5,0)	27 (5,1)
	Tylko radioterapia	47 (9,0)	39 (7,4)
	Prostatektomia i radioterapia	21 (4,0)	13 (2,5)
Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]		5,97 (0; 2682)	4,02 (0; 2229)
Stężenie LDH, mediana (zakres) [j.m/l]		178 (88; 1248)	179 (85; 1514)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, mediana (zakres) [j.m/l]		98 (26; 5193)	94 (32; 3892)
Wyjściowy wynik w skali oceny bólu BPI-SF, n (%)	0 (brak bólu)	198 (37,7)	200 (38,0)
	1-3 (łagodny ból)	195 (37,1)	207 (39,3)
	4-7 (umiarkowany ból)	98 (18,7)	95 (18,0)
	8-10 (silny ból)	12 (2,3)	11 (2,1)
	Utracone dane	22 (4,2)	14 (2,7)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> APA w dawce 240 mg (4 tabletki po 60 mg) doustnie przyjmowany z posiłkiem lub bez. Podawany w sposób ciągły, ale w celu zaplanowania oceny badania i przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia cykl leczenia jest zdefiniowany jako 28 dni.</p> <p>Stały schemat ADT (agonista lub antagonisty GnRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór GnRH (agonisty lub antagonisty) będzie należał do badacza. Dawkowanie (dawka i częstość podawania) zgodna z zaleceniami.</p>			

<sup>27</sup> Spośród chorych, którzy stosowali DOC w wywiadzie, 27 chorych (46,6%) w grupie APA+ADT i 22 chorych (40,0%) w grupie PLC+ADT miała stopień węzłowy N1 w momencie rozpoznania

### TITAN [Chi 2019, Chi 2021]

W przypadku chorych, którzy nie przeszli chirurgicznej kastracji, równoczesne leczenie agonistą lub antagonistą GnRH musi być udokumentowane w elektronicznej karcie obserwacji klinicznej.

**Interwencja kontrolna:** PLC 4 tabletki doustnie przyjmowane z posiłkiem lub bez. Podawany w sposób ciągły, ale w celu zaplanowania oceny badania i przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia cykl leczenia jest zdefiniowany jako 28 dni.

Stały schemat ADT (agonista lub antagonistą GnRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór GnRH (agonisty lub antagonisty) będzie należał do badacza. Dawkowanie (dawka i częstość podawania) zgodna z zaleceniami. W przypadku chorych, którzy nie przeszli chirurgicznej kastracji, równoczesne leczenie agonistą lub antagonistą GnRH musi być udokumentowane w elektronicznej karcie obserwacji klinicznej.

**Leczenie wspomagające:** dozwolone jest stosowanie leków wspomagających zgodnie z wytycznymi ośrodka badawczego.

Dozwolone stosowanie wymienionych terapii wspomagających: przerywany krótki cykl opioidowych leków przeciwbólowych w celu uśmierzania bólu, interwencje i zabiegi chirurgiczne oraz zakładanie stentów moczowodowych w leczeniu powikłań związanych z miejscową progresją, bisfosfoniany i denosumab w leczeniu choroby kostnej przerzuty (dozwolone są bisfosfoniany i denosumab w dawkach zapobiegających osteoporozie) konwencjonalne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu, terapia immunoglobulinami w leczeniu niezwiązanym z rakiem;

Terapie, których stosowanie było zabronione w czasie badania zostały wyszczególnione w protokole badania.

### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- OS;
- rPFS.

**Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:**

Pozostałe punkty końcowe inne niż OS i rPFS, które nie spełniają kryterium włączenia do NMA wg PICOS.

## 11.6.6. STAMPEDE-4

### STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, z grupą kontrolną, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** chorzy zostali losowo przydzieleni do grup porównawczych przy użyciu skomputeryzowanego algorytmu, który został opracowany i obsługiwany przez jednostkę ds. Badań Klinicznych Medical Research Council (MRC). Zastosowano minimalizację z 20% elementem losowym, a chorych stratyfikowano według szpitala, wieku w momencie randomizacji (<70 lat vs ≥70 lat), zajęcia węzłów chłonnych (negatywne vs pozytywne vs nieokreślone), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1 vs 2), planowanej terapii ADT oraz regularnego stosowania aspiryny lub NLPZ (tak vs nie). Planowane stosowanie DOC zostało dodane jako czynnik stratyfikujący w dniu 17 grudnia 2015 r. Chorzy zostali przypisani do leczenia w stosunku 1:1 do grupy ADT lub RT+ADT;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** w publikacji *Parker 2018* przedstawiono wyłącznie liczbę zgonów w czasie trwania obserwacji (w grupie RT+ADT 370 (35,9%) z 1032 chorych utracono z powodu zgonu oraz w grupie ADT 391 (38,0%) z 1029 chorych utracono również z powodu zgonu);

**STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]**

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):** umiarkowane ryzyko błędów<sup>28</sup>;

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, wszyscy chorzy zrandomizowani zostali poddani analizie;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Cancer Research UK, UK Medical Research Council, Swiss Group for Clinical Cancer Research, Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis;

**Liczba ośrodków:** 117 ośrodków w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii;

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji wyniosła 37 miesięcy (IQR 24; 48), b/d na temat daty odcięcia oraz mediana 61,3 miesiąca dla daty odcięcia danych: 30.11.2020 r.;

**Analiza statystyczna:** Do wykrycia różnicy pomiędzy grupami zastosowano nieparametryczny stratyfikowany test *log rank*. Do oszacowania względnych efektów leczenia zastosowano modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Na podstawie elastycznych modeli parametrycznych dopasowanych do danych przedstawiono szacunki mediany i 3-letnie przeżycie. Wszystkie testy przedstawiono jako dwustronne, z 95% przedziałami ufności i odpowiednimi p-wartościami;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- nowo zdiagnozowany rak prostaty bez wcześniejszego radykalnego leczenia;
- przerzuty potwierdzone scyntyografią kości i obrazowaniem tkanek miękkich wykonane w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii ADT;
- leczenie ADT rozpoczęte nie wcześniej niż 12 tygodni przed randomizacją;
- brak przeciwwskazań do radioterapii;
- brak klinicznie istotnych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

**Kryteria wykluczenia:**

- wcześniejsze stosowanie terapii systemowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka prostaty (za wyjątkiem terapii stosowanych w ramach standardowego leczenia (SOC, ang. *standard-of-care*));
- wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnej przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, lub zakończonej w czasie krótszym niż 12 miesięcy przed randomizacją;
- przerzutowy nowotwór mózgu lub choroby opon mózgowo-rdzeniowych;
- nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby (stężenie bilirubiny  $\geq 1,5$  GGN lub AST  $\geq 2,5$  GGN);
- jakakolwiek występująca wcześniej bądź w momencie randomizacji choroba, która w opinii lekarza mogła uniemożliwić udział w badaniu;
- występowanie ciężkich schorzeń sercowo-naczyniowych.

**Dane demograficzne**

Parametr		RT+ADT	ADT
Liczba chorych		1032	1029
Wiek, średnia (zakres) [lata]		68 (63; 73)	68 (63; 73)
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	734 (71,1)	732 (71,1)
	1-2	298 (28,9)	297 (28,9)
	Brak	844 (81,8)	820 (79,7)

<sup>28</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]			
Ból spowodowany rakiem prostaty*, n (%)	Obecny	170 (16,5)	198 (19,2)
	Brak danych	18 (1,7)	11 (1,1)
Znaczący problem zdrowotny w wywiadzie*, n (%)	Zawał mięśnia sercowego	57 (5,5)	67 (6,5)
	Choroba naczyniowo-mózgowa	30 (2,9)	29 (2,8)
	Zastoinowa niewydolność serca	8 (0,8)	5 (0,5)
	Dusznica	51 (4,9)	46 (4,5)
	Nadciśnienie	440 (42,6)	408 (39,7)
	Brak danych	8 (0,8)	5 (0,5)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji*, n (%)	T0	2 (0,2)	0 (0,0)
	T1	12 (1,2)	12 (1,2)
	T2	89 (8,6)	84 (8,2)
	T3	603 (58,4)	585 (56,9)
	T4	246 (23,8)	260 (25,3)
	TX	80 (7,8)	88 (8,6)
	N0	344 (33,3)	345 (33,5)
	N+	620 (60,1)	620 (60,3)
	NX	68 (6,6)	64 (6,2)
Objętość choroby*	Mała	410 (39,7)	409 (39,7)
	Duża	553 (53,6)	567 (55,1)
	Nie określono	69 (6,7)	53 (5,2)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	917 (88,9)	919 (89,3)
	Wątroba	19 (1,8)	23 (2,2)
	Płuca	48 (4,7)	42 (4,1)
	Dystalne węzły chłonne	304 (29,5)	294 (28,6)
	Inne	33 (3,2)	35 (3,4)
Wynik w skali Gleasona*, n (%)	≤ 7	172 (16,7)	173 (16,8)
	8-10	810 (78,5)	820 (79,7)
	Nie określono	50 (4,8)	36 (3,5)
Stężenie PSA przed terapią ADT, [ng/ml]	Mediana (IQR)	97 (33; 313)	98 (30; 316)
	Zakres	1; 11 156	1; 20 590

STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]					
Czas od diagnozy, [dni]	Mediana (IQR)	73 (55; 93)		73 (55; 94)	
	Brak danych, n (%)	16 (1,6)		7 (0,7)	
Czas od rozpoczęcia terapii hormonami	Mediana, IQR	55 (34; 70)		52 (35; 70)	
	Zakres	-10; 85		-32; 84	
	Brak danych, n (%)	1 (0,1)		0 (0,0)	
Planowane leczenie DOC, n (%)	NIE	849 (82,3)		845 (82,1)	
	TAK	183 (17,7)		184 (17,9)	
Schemat radioterapii**, n(%)	Tygodniowy	497 (48,2)		482 (46,8)	
	Dzienny	535 (51,8)		547 (53,2)	
Dane demograficzne w podgrupach					
Parametr		Mała objętość choroby		Duża objętość choroby	
		RT+ADT	ADT	RT+ADT	ADT
Liczba chorych		410	409	553	567
Wiek, [lata]	Mediana (IQR)	68 (63; 73)	68 (63; 73)	68 (63; 73)	68 (63; 73)
	Zakres	45; 84	44; 83	46; 87	37; 86
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	313 (76,3)	305 (74,6)	376 (68,0)	390 (68,8)
	1-2	97 (23,7)	104 (25,4)	177 (32,0)	177 (31,2)
Ból spowodowany rakiem prostaty*, n (%)	Nieobecny	363 (88,5)	361 (88,3)	437 (79,0)	423 (74,6)
	Obecny	39 (9,5)	42 (10,3)	108 (19,5)	141 (24,9)
	Brak danych	8 (2,0)	6 (1,5)	8 (1,4)	3 (0,5)
Znaczący problem zdrowotny w wywiadzie*, n (%)	Zawał mięśnia sercowego	19 (4,6)	25 (6,1)	37 (6,7)	35 (6,2)
	Choroba naczyniowo-mózgowa	8 (2,0)	14 (3,4)	18 (3,3)	13 (2,3)
	Zastoinowa niewydolność serca	3 (0,7)	5 (1,2)	5 (0,9)	0 (0,0)
	Dusznicza	18 (4,4)	23 (5,6)	31 (5,6)	21 (3,7)
	Nadciśnienie	179 (43,7)	168 (41,1)	238 (43,0)	222 (39,2)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji*, n (%)	T0	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	T1	6 (1,5)	7 (1,7)	5 (0,9)	4 (0,7)
	T2	32 (7,8)	39 (9,5)	50 (9,0)	39 (6,9)
	T3	261 (63,7)	250 (61,1)	302 (54,6)	305 (53,8)
	T4	94 (22,9)	95 (23,2)	138 (25,0)	151 (26,6)

STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]					
	TX	16 (3,9)	18 (4,4)	58 (10,5)	68 (12,0)
	NO	142 (34,6)	144 (35,2)	187 (33,8)	188 (33,2)
	N+	258 (62,9)	249 (60,9)	311 (56,2)	333 (58,7)
	NX	10 (2,4)	16 (3,9)	55 (9,9)	46 (8,1)
Miejsce przerzutów, n (%)	Kości	311 (75,9)	311 (76,0)	549 (99,3)	561 (98,9)
	Wątroba	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (3,3)	22 (3,9)
	Płuca	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (7,4)	36 (6,3)
	Dystalne węzły chłonne	149 (36,3)	140 (34,2)	128 (23,1)	137 (24,2)
	Inne	17 (4,1)	18 (4,4)	15 (2,7)	16 (2,8)
Wynik w skali Gleasona*, n (%)	≤ 7	84 (20,5)	77 (18,8)	81 (14,6)	84 (14,8)
	8-10	308 (75,1)	321 (78,5)	449 (81,2)	460 (81,1)
	Nie określono	18 (4,4)	11 (2,7)	23 (4,2)	23 (4,1)
Stężenie PSA przed terapią ADT, [ng/ml]	Mediana (IQR)	55 (23; 138)	48 (19; 120)	180 (52; 668)	181 (60; 619)
	Zakres	1; 1706	2; 5560	2; 11156	1; 20590
Czas od diagnozy, [dni]	Mediana (IQR)	80 (59; 101)	81 (63; 103)	69 (52; 88)	69 (49; 86)
	Zakres	9; 1276	6; 2297	0; 821	0; 3495
	Brak danych, n (%)	5 (1,2)	5 (1,2)	9 (1,6)	1 (0,2)
Czas od rozpoczęcia terapii hormonami	Mediana, IQR	52 (31; 68)	49 (31; 67)	58 (37; 73)	54 (37; 71)
	Zakres	-10; 85	-32; 84	-7; 84	-32; 84
	Brak danych, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Planowane leczenie DOC, n (%)	NIE	348 (84,9)	342 (83,6)	444 (80,3)	462 (81,5)
	TAK	62 (15,1)	67 (16,4)	109 (19,7)	105 (18,5)
Schemat radioterapii**, n(%)	Tygodniowy	168 (41,0)	190 (46,5)	291 (52,6)	257 (45,3)
	Dzienny	242 (59,0)	219 (53,5)	262 (47,4)	310 (54,7)
<b>INTERWENCJA</b>					
<p><b>Interwencja badana:</b> RT w dawce 36 Gy (przez 6 tygodni po 6 Gy/tydzień) lub 55 Gy (przez 20 dni w dziennych frakcjach po 2,75 Gy przez 4 tygodnie) + ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia)</p> <p>RT podawano choremu leżącemu na wznak, z pełnym pęcherzem i pustą odbytnicą. Planowana objętość docelowa obejmowała wyłącznie prostatę, z marginesem 8 mm z tyłu i 10 mm w innym miejscu. RT należało rozpocząć jak najszybciej po włączeniu do badania i w ciągu 3-4 tygodni od podania ostatniej dawki DOC.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ADT (w postaci agonista/antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomia)</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> DOC był dozwolony jako terapia wspomagająca po zatwierdzeniu go w Wielkiej Brytanii w dniu 17 grudnia 2015 r. DOC był podawany w sześciu 3-tygodniowych cyklach 75 mg/m<sup>2</sup> z/bez prednizolonem w dawce 10 mg/dobę.</p>					

### STAMPEDE-4 [Parker 2022, Parker 2018]

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- OS;
- rPFS.

**Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:**

Pozostałe punkty końcowe inne niż OS i rPFS, które nie spełniają kryterium włączenia do NMA wg PICOS.

\*w publikacji *Parker 2018* odsetek chorych przedstawiono względem tych chorych dla których były dostępne dane

\*\*Tygodniowy schemat wynosił 36 Gy w sześciu frakcjach przez 6 tygodni, a dzienny schemat wynosił 55 Gy w 20 frakcjach przez 4 tygodnie

## 11.6.7. HORRAD

### HORRAD [Boevé 2019]

#### METODYKA

**Badanie RCT, otwarte, wieloośrodkowe**

**Opis metody randomizacji:** randomizacja została przeprowadzona centralnie przez niezależne biuro ds. badań (CuraTrial). Chorzy zostali przypisani do grup w stosunku 1:1 przy użyciu metody ograniczonej randomizacji blokowej (rozmiar bloków 6 = 2 leczenia x 3 chorych/leczenie). Nie przeprowadzono stratyfikacji;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** ogółem 16 (3,7%) chorych z 432 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:

- w grupie RT+ADT 12 (5,6%) z 216 chorych, w tym 3 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,9%) z powodów: odmowy podania radioterapii, wystąpieniu zgonu przed podaniem terapii, przerwania leczenia, wykluczenia z innego powodu oraz 1 (0,5%) z powodu wystąpienia RT w wywiadzie;
- w grupie ADT 4 (1,9%) z 216 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

**Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration (RoB 2):** umiarkowane ryzyko błędu<sup>29</sup>;

**Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):** tak, analizie poddano wszystkich zrandomizowanych chorych, w tym chorych którzy naruszyli protokół badania;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** AstraZeneca and Ipsen;

**Liczba ośrodków:** 28 ośrodków w Holandii;

**Okres obserwacji:** mediana 47 miesięcy (przedział międzykwartylowy 36; 68);

**Analiza statystyczna:** Wszystkie testy były dwustronne, a przyjęty poziom istotności wynosił 0,05. Przyjęto poziom istotności  $\alpha=0,05$  oraz moc testu 0,80. Krzywa Kaplana-Meiera służyła do obliczenia czasu do wystąpienia zgonu oraz czasu do progresji PSA, dodatkowo do porównania krzywych między grupami zastosowano test *log-rank*. W przypadku wystąpienia zgonu i progresji PSA zastosowano analizy regresji proporcjonalnego hazardu Coxa w celu oceny efektu leczenia zarówno surowego, jak i skorygowanego, dla kilku zmiennych towarzyszących: wiek w chwili rozpoznania, stan sprawności, początkowa ocena bólu, początkowe stężenie PSA, liczba przerzutów do kości (<5 zmian, 5-15 zmian, >15 zmian), wynik wg Gleason (7, 8, 9) oraz

<sup>29</sup> Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdziale 3.6.5

### HORRAD [Boevé 2019]

wynik w skali TNM (cT1-cT3). Model regresji Coxa użyto w celu określenia różnicy pomiędzy podgrupami, interakcję leczenia oraz współzmienną definiującą podgrupę.

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

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wcześniej nieleczony, histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty z dowolną liczbą przerzutów do kości;
- przerzuty do kości potwierdzone w scytygrafii kości;
- guzy dowolnego stopnia (w skali Gleasona 6-10 pkt. i w skali TNM (cT1-cT4; cN0-cN1; M1);
- randomizacja w ciągu 8 tygodni od diagnozy.

##### Kryteria wykluczenia:

- wiek >80 lat;
- stężenie PSA <20 ng/ml;
- leczenie raka prostaty w wywiadzie;
- niewystarczająca zdolność poznawcza do zrozumienia kwestionariusza;
- inne nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego).

#### Dane demograficzne

Parametr		RT+ADT	ADT
Liczba chorych		216	216
Wiek, mediana (zakres) [lata]		67 (62; 71)	67 (61; 71)
Stężenie PSA przed rozpoczęciem terapii ADT [ng/ml]	Mediana (zakres)	125 (8; 14000)	149 (4; 6991)
	Brak danych, n (%)	3 (1,4)	5 (2,3)
Stężenie ALP	≤GGN	133 (61,6*)	141 (65,3)
	>GGN	51 (23,6)	54 (25,0)
	Brak danych	32 (14,8)	21 (9,7)
Stężenie LDH	≤GGN	92 (42,6)	95 (44,0)
	>GGN	65 (30,1)	69 (31,9)
	Brak danych	59 (27,3)	52 (24,1)
Wynik w skali Gleason, n (%)	6	7 (3,2)	7 (3,2)
	7	66 (30,6)	64 (29,6)
	8	48 (22,2)	65 (30,1)
	9	85 (39,4)	72 (33,3)
	10	9 (4,2)	7 (3,2)
	Brak danych	1 (0,5)	1 (0,5)
Rak prostaty wg klasyfikacji TNM w momencie randomizacji, n (%)	1	7 (3,2)	5 (2,3**)
	2	33 (15,3)	20 (9,3)
	3	125 (57,9)	128 (59,3)
	4	51 (23,6)	59 (27,3)



HORRAD [Boevé 2019]			
	Brak danych	0 (0,0)	4 (1,9)
Przerzuty do kości, n (%)	<5 zmian	89 (41,2)	71 (32,9)
	5-15 zmian	53 (24,5)	65 (30,1)
	>15 zmian	74 (34,3)	80 (37,0)
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	187 (86,6)	176 (81,5)
	1	22 (10,2)	31 (14,4)
	2	4 (1,9)	6 (2,8)
	3	3 (1,4)	3 (1,4)
Wynik w skali opisujący ból spowodowany chorobą***, n (%)	0	140 (64,8)	139 (64,4)
	1	39 (18,1)	34 (15,7)
	2	18 (8,3)	18 (8,3)
	3	3 (1,4)	3 (1,4)
	4	16 (7,4)	22 (10,2)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> EBRT+ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako redukcja efektu <i>flare</i> oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH).</p> <p>Wszyscy chorzy rozpoczęli leczenie od agonisty LHRH do 1-2 tygodni po randomizacji, a następnie kontynuowali je do wystąpienia zgonu. W przypadku progresji choroby dalsze leczenie pozostawało w gestii lekarza.</p> <p>W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia randomizacji chorzy z grupy RT+ADT rozpoczęli terapię EBRT. Początkowo przypisana dawka wynosiła 70 Gy w 35 frakcjach po 2Gy przez całkowity czas leczenia wynoszący 7 tygodni. W okresie trwania badania dodano opcjonalny schemat uznawany za biologicznie równoważny i obejmujący schemat dawkowania obejmujący 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy, trzy razy w tygodniu przez 6 tygodni.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ADT (inhibitor receptora androgenowego, np. 50mg/dziennie bikalutamidu, przez 4 tygodnie jako zmniejszenie zaostrenia oraz jednoczesne leczenie agonistą LHRH).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• rPFS.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</b></p> <p>Pozostałe punkty końcowe inne niż OS i rPFS, które nie spełniają kryterium włączenia do NMA wg PICOS.</p>			

\*w publikacji podano odsetek 61%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*w publikacji podano odsetek 3%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*wyniki w skali opisującej ból oznaczają: 0-brak bólu, 1-okazjonalny ból nie wymagający leków nienarkotycznych, 2-regularnie występujący ból wymagający stosowania leków nienarkotycznych, 3-ból wymagający okazjonalnego stosowania leków narkotycznych, 4-ból wymagający regularnego stosowania leków narkotycznych

## 11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 11.7.1. Badania wykluczone dla enzalutamidu

Tabela 58.

Powody wykluczenia badań dla enzalutamidu na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Armstrong 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> . Brak danych dla dłuższych dat odcięcia. Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301
<i>ab. konf. Armstrong 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ENZAMET</i> . Brak danych dla dłuższych dat odcięcia. Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Armstrong A., Iguchi T., Azad A., Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial, Journal of Clinical Oncology 2022, 40(suppl 6):115-115
<i>ab. konf. Azad 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARCHES</i> . Brak danych dla dłuższych dat odcięcia. Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Azad A.; Villers A.; Alekseev B. i in., Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with de novo (M1) metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): Post hoc analysis of the phase III ARCHES trial, Journal of Clinical Oncology , Volume 39, Issue 6_suppl
<i>ab. konf. Davis 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ENZAMET</i> . Brak danych dla dłuższych dat odcięcia. Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile zawierały dane	Davis I., Martin A., Zielinski R. i in., Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	(mHSPC), Journal of Clinical Oncology 2022, 40(17):LBA5004-LBA5004
<i>ab. konf. Petrylak 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania ARCHES z analizą post-hoc. Brak wyników dla LVD i HVD.	Petrylak D., Azad A., Szmulewitz R. i in., 1398P Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) who received prior androgen deprivation therapy (ADT) and reached low prostate-specific antigen (PSA) levels treated further with enzalutamide (ENZA): Post hoc analyses of ARCHES, Annals of Oncology 2022, 33(Suppl 7): 1183-1184,
<i>Afferi 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena jakości życia chorych z mHSPC leczonych androgenami. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	Afferi L., Longoni M., Moschini M. i in., Health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen receptor signaling inhibitors: the role of combination treatment therapy, Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023
<i>Armstrong 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania ARCHES. Do raportu włączano analizę post-hoc, jeśli zawierała wyniki dla subpopulacji określonych <i>a priori</i> w kryteriach włączenia i wykluczenia. Powyższe źródło nie zawiera takich danych.	Armstrong A.J., Shore N.D., Szmulewitz R.Z. i in., Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses, J Urol. 2021 May;205(5):1361-1371
<i>Armstrong 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc do badania ARCHES. W analizie oceniano wynikach w 2 subpopulacjach: chorzy z małą ilością przerzutów (ang. <i>oligometastatic</i> ) oraz chorzy z wieloma przerzutami (ang. <i>polymetastatic</i> ). Brak wyników dla populacji docelowej.	Armstrong A., Iguchi T., Azad A. i in., The Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Oligometastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES, Eur Urol. 2023, 11:S0302-2838(23)02723-9
<i>Barata 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne w udziałem chorych na mHSPC, którzy zastosowali $\geq 3$ cykli DOC + ADT. W publikacji nie przedstawiono wyników dla ENZ stosowanego we wnioskowanej populacji.	Barata P., Emamekhoo H., Mendiratta P. i in., Treatment selection for men with metastatic prostate cancer who progress on upfront chemo-hormonal therapy, The Prostate 2018, 78:1035-1041
<i>Batra 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla chorych na mHSPC.	Batra A., Marchioni M., Hashmi A.Z. i in., Depression and cognitive effects of

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review, <i>Journal of Geriatric Oncology</i> 2020
<i>Batra 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny oceniający wpływ leków z grupy ARAT na efekty poznawcze i depresyjne. Brak wyników dla ENZ w populacji docelowej dla rozważanych punktów końcowych.	Batra A., Marchioni M., Hashmi A. i in., Cognition and depression effects of androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review, <i>J Geriatr Oncol.</i> 2021, 12(5): 687-695
<i>Boulefour 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa.	Boulefour W., Boussoulim K., Sotton S. i in., Second-generation hormone therapy in prostate cancer and bone microenvironment, <i>Endocr Relat Cancer</i> 2021, 28(8):39-49
<i>Cao 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Cao B., Kim M., Reizine N., Moreira D., Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis, <i>Eur Urol Oncol.</i> 2023, 6(3):237-250
<i>Cattrini 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa.	Cattrini C., España R., Mennitto A. i in., Optimal Sequencing and Predictive Biomarkers in Patients with Advanced Prostate Cancer, <i>Cancers</i> 2021, 13(18): 4522
<i>Chen 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Chen X., Wang Q., Pan Y. i in., Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis, <i>Front Endocrinol</i> 2023, 14:1134719
<i>Dabkara 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa.	Dabkara D., Mondal D., Ghosh J., How I Treat Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer?, <i>Indian J Med Paediatr Oncol</i> 2021, 42(01): 100-107
<i>Davis 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca jest streszczeniem badania <i>ENZAMET</i> (publikacja <i>Davis 2019</i> ). W publikacji nie przedstawiono dodatkowych danych względem publikacji głównej <i>Davis 2019</i> .	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide improves progression-free and overall survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 26(4):150-152
<i>Dellavedova 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy dotyczący monoterapii enzalutamidem	Dellavedova T., Boetto M., Olmedo J. i in., Enzalutamide as monotherapy for

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w populacji chorych na raka prostaty.	advanced prostate cancer: why not?, Special Article 2016, 69(7):393-397
<i>Desai 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa.	Desai K., McManus J., Sharifi N., Hormonal Therapy for Prostate Cancer, Endocr Rev. 2021, 42(3): 354-373
<i>Di Nunno 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD).	Di Nunno V., Santoni M., Mollica V. i in., Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients, Clin Drug Investig. 2020, 40(3):211-226
<i>Fallara 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny z metaanalizą. Terapie NHT (ENZ, ABI i APA) oceniano jako jedno ramię. Brak wyników wyodrębnionych dla ENZ.	Fallara G., Robesti D., Nocera L. i in., Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis, Cancer Treat Rev. 2022, 110:102441
<i>Ferro 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD).	Ferro M., Lucarelli G., Crocetto F. i in., First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings, Hematology 2021, 157(103198):1-8
<i>Flaig 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (rejestr). W badaniu nie wyodrębniono wyników dla enzalutamidu stosowanego we wnioskowanej populacji.	Flaig T.W., Potluri R.C., Ng Y. i in., Disease and Treatment Characteristics of Men Diagnosed With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in Real Life: Analysis From a Commercial Claims Database, Clinical Genitourinary Cancer 2016, 15(2):273-9
<i>Francini 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki leczenia ENZ lub ABI u chorych na mCRPC.	Francini E., Yip S., Ahmed S. i in., Clinical Outcomes of First-line Abiraterone Acetate or Enzalutamide for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Androgen Deprivation Therapy + Docetaxel or ADT Alone for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(2):130-134
<i>Guin 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych nowo zdiagnozowanych z mHSCP. Wyniki przedstawione łącznie dla chorych leczonych NHT (ABI lub ENZ).	Guin S., Liaw B., Jun T. i in., Management of de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A comprehensive report of a single-center experience, PLOS ONE 2022, 17(8): e0264800

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Hack 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Hack J., Crabb S., Is Triple Therapy the New Standard for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer?, US Oncology and Hematology Review 2022, 18(2):120-124
<i>Hall 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hall M.E., Huelster H.L., Luckenbaugh A.N. i in., Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Current Perspective on the Evolving Therapeutic Landscape, Onco Targets and Therapy 2020, 13:3571-3581
<i>Harada 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Harada K., Shiota M., Minato A. i in., Treatment Strategies for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: From “All-Comers” to “Personalized” Approach, Onco Targets Ther. 2021, 14:2967-2974
<i>Harris 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Harris A., Metzler V., Lothion-Roy J. i in., Exploring anti-androgen therapies in hormone dependent prostate cancer and new therapeutic routes for castration resistant prostate cancer, Front Endocrinol 2022, 13:1006101
<i>Iacovelli 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla chorych na mHSPC.	Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. i in., The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer 2018, 16(3):e645-e653
<i>Iacovelli 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie przedstawiono wyników leczenia ENZ w populacji mHSPC.	Iacovelli R., Ciccarese C., Caffo O. i in., The Role of Fast and Deep PSA Response in Castration-sensitive Prostate Cancer, Anticancer Res. 2022, 42(1): 165-172
<i>Iguchi 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc do badania ARCHES w populacji japońskiej.	Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study, Int J Urol. 2021, 28(7): 765-773
<i>Jacob 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Jacob A., Raj R., Allison D., Myint Z., Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer and Therapeutic Strategies, Cancers 2021, 13(21):5417
<i>Jazayeri 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Jazayeri S., Srivastava A., Shore N., Review of second-generation androgen

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			receptor inhibitor therapies and their role in prostate cancer management, <i>Curr Opin Urol.</i> 2022, 32(3): 283-291
<i>Jian 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Jian T, Zhan Y, Hu K, He L, Chen S, Hu R, Lu J. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Oct 6;13:955925
<i>Kessel 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kessel A., Kohli M., Swami U., Current management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. <i>Cancer Treat Res Commun.</i> 2021 Apr 24;28:100384
<i>Kretschmer 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Kretschmer A., Ploussard G., Heidegger I. i in., EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review, <i>Eur Urol Focus</i> 2021, 7(4):742-751
<i>Kumar 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Kumar J., Alam M., Jazayeri S. i in., Combination therapy in metastatic castration sensitive prostate cancer: A Systematic review and network meta-analysis, <i>Indian J Urol.</i> 2022, 38(3): 220-226
<i>Kumar 2022a</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny z NMA. W przeglądzie nie przedstawiono wyników metaanalizy scieiowej dla populacji docelowej.	Kumar J., Alam M., Jazayeri S. i in., Combination therapy in metastatic castration sensitive prostate cancer: A Systematic review and network meta-analysis, <i>Indian Journal of Urology</i> 2022, 38(3):220-226
<i>Lowentritt 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne porównujące ENZ+ADT vs APA+ADT. Brak wyników dla populacji docelowej (chorych LVD).	Lowentritt B., Pilon D., Khilfeh I. i in., Attainment of early, deep prostate-specific antigen response in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comparison of patients initiated on apalutamide or enzalutamide, <i>Urol Oncol.</i> 2023, 41(5): 253.e1-253.e9
<i>Lokeshwar 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Lokeshwar S., Choksi A., Haltstuch D. i in., Personalizing approaches to the management of metastatic hormone sensitive prostate cancer: role of advanced imaging, genetics and therapeutics, <i>World J Urol.</i> 2023,
<i>Marchioni 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono	Marchioni M., Di Nicola M., Primiceri G. i in., New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyników dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD).	Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis, The Journal of Urology 2020, 203:751-759
<i>Matsumura 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Matsumura N., Fujita K., Nishimoto M. i in., Current status and future perspectives of the managements of metastatic hormone-sensitive prostate cancer, World J Urol. 2022
<i>Mitsiades 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Mitsiades N., Kaochar S., Androgen receptor signaling inhibitors: post-chemotherapy, pre-chemotherapy and now in castration-sensitive prostate cancer, Endocr Relat Cancer 2021, 28(8): 19-38
<i>Miyazawa 2021</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji nie przedstawiono wyników leczenia enzalutamidem wśród chorych na mHSPC.	Miyazawa Y., Sekine Y., Arai S. i in., Prognostic Factors in Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Treated With Combined Androgen Blockade: A Consecutive 15-year Study at a Single Japanese Institute, in vivo 2021, 35:373-384
<i>Mollica 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mollica V., Rizzo A., Rosellini M. i in., Bone Targeting Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer: State of the Art. Cancers (Basel). 2021 Feb 1;13(3):546
<i>Nakane 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne z udziałem chorych z populacji japońskiej.	Nakane K., Watanabe H., Naiki T. i in., Trends in the Use of Second-Generation Androgen Receptor Axis Inhibitors for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Clinical Factors Predicting Biological Recurrence, Diagnostics 2023, 13(9):1661
<i>Pyrgidis 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD).	Pyrgidis N., Vakalopoulos I., Sountoulides P., Endocrine consequences of treatment with the new androgenreceptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer, Hormones 2020
<i>Ramos-Esquivel 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny z NMA. W przeglądzie nie przedstawiono wyników metaanalizy sieciowej dla populacji docelowej.	Ramos-Esquivel A., Garita-Rojas E., Masis-Marroquín A., A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			treated with new anti-androgens, <i>Anticancer Drugs</i> 2023, 34(3):405-412
<i>Rossignol 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na mHSPC. W publikacji nie przedstawiono wyników dla chorych leczonych ENZ w populacji docelowej. Autorzy zaprezentowali zbiorcze wyniki leczenia NHT (ENZ lub ABI) w populacji całkowitej.	Rossignol T., Gourtaud G., Senechal C. i in., Characteristics and progression-free survival of Afro-Caribbean men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer at the time of diagnosis <i>The Prostate</i> 2021, 81: 1091-1096
<i>Roviello 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Roviello G., Petrioli R., Villari D. i in., Treating De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer With Visceral Metastases: An Evolving Issue. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2021 Feb;19(1):83-86
<i>Saad 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Saad F., Hamilou Z., Lattouf J., A drug safety evaluation of enzalutamide to treat advanced prostate cancer, <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2021, 20(7): 741-749
<i>Saad 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dla terapii stosowanych w raku prostaty w populacji azjatyckiej.	Saad M., Umbas R., Chiong E., Kanesvaran R., Efficacy and safety of therapies for advanced prostate cancer in Asia: Evidence from a systematic literature review, <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022, 14:17588359221131525
<i>Sathianathen 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczący zastosowania taksanów w leczeniu raka prostaty.	Sathianathen N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M. i in., Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2018, 10(10):1-62
<i>Schutz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Schutz F.A.B, Sirachainan E., Kuppusamy S. i in., Optimizing outcomes for patients with metastatic prostate cancer: insights from South East Asia Expert Panel. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2021 Feb 23;13:1758835920985464
<i>Shahabi Raberi 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Praca poglądowa.	Shahabi Raberi V., Shariati A., Abbasnezhad M. i in., Drug Resistance and Cardiovascular Safety of Second-Generation Anti-Androgens in Patients with Advanced Prostate Cancer, <i>Galen Medical Journal</i> 2022, 11:e2727

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Stenzl 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania ARCHES. Brak wyników dla populacji docelowej.	Stenzl A., Szmulewitz R., Petrylak D. i in., The impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, risk, and symptom subgroups, <i>Prostate</i> 2022, 82(13):1237-1247
<i>Swami 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na mPC. Brak wyników dla chorych mHSCP w populacji docelowej.	Swami U., Sinnott J., Haaland B. i in., Treatment Pattern and Outcomes with Systemic Therapy in Men with Metastatic Prostate Cancer in the Real-World Patients in the United States, <i>Cancers</i> 2021, 13(19): 4951
<i>Sweeney 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja.	Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx GM, McCaffrey J, McDermott R., McJannett M., North S. i in., ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP). Overall Survival of Men with Metachronous Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy, <i>Eur Urol.</i> 2021, 80(3): 275-279
<i>Tombal 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tombal B., Stenzl A., Cella D. i in., The Impact of Enzalutamide on the Prostate Cancer Patient Experience: A Summary Review of Health-Related Quality of Life across Pivotal Clinical Trials, <i>Cancers</i> 2021, 13(23): 5872
<i>Uemura 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne w populacji japońskiej.	Uemura H., Matsumoto R., Mizokami A. i in., Treatment strategies and outcomes in a long-term registry study of patients with high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer in Japan: An interim analysis of the J-ROCK study, <i>Int. J. Urol.</i> 2022, 29: 1061-1070
<i>Vaishampayan 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT z udziałem chorych na mHCPC. W badaniu nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej (chorych LVD lub HVD).	Vaishampayan U.N., Heilbrun L.K., Monk P. i in., Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Randomized Clinical Trial, JAMA Network Open 2021, 4(1):1-11
Wang 2021	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej (chorzy LVD i HVD).	Wang L., Paller C.J., Hong H. i in., Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2021;7(3):412-420
Xiong 2022	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Xiong X., Xu H., Wang S. i in., Association of Novel Androgen Receptor Axis-Targeted Therapies With Diarrhea in Patients With Prostate Cancer: A Bayesian Network Analysis, Front Med. 2022, 8:800823
Yoodee 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu uczestniczyło jedynie 8 chorych leczonych ENZ.	Yoodee J., Detma C., Lappanawan O., Assessment of androgen receptor signaling inhibitors therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer, Pharmaceutical Sciences Asia 2022, 49(6):543-549
Zhang 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Zhang J., Sun J., Bakht S., Hassan W., Recent Development and Future Prospects of Molecular Targeted Therapy in Prostate Cancer, Curr Mol Pharmacol. 2022, 15(1): 159-169
Zheng 2022	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny. Brak wyników dla populacji docelowej.	Zheng K., Fong A., Chan S. i in., First-line Therapy for Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer: a Network Meta-analysis, Hong Kong Journal of Radiology 2022, 25(1):6-15

### 11.7.2. Badania wykluczone dla komparatorów

Tabela 59.

Powody wykluczenia badań dla komparatorów na podstawie ich pełnych tekstów; NMA

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chowdhury 2023	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania TITAN. W publikacji przedstawiono wyniki skuteczności w podziale na podgrupy: chorzy z potwierdzoną redukcją PSA oraz chorzy z niepotwierdzoną redukcją PSA.	Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, Chung BH, Given RW, Pereira de Santana Gomes AJ, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Uemura H, Ye D, Brookman-May SD, Londhe A, Bhaumik A, Mundle SD, Larsen JS, McCarthy SA, Chi KN. Deep, rapid, and durable prostate-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<p>specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2023 May;34(5):477-485.</p>
<p><i>Deek 2022</i></p>	<p>Niewłaściwa populacja</p>	<p>Zbiorcza analiza wyników z badań <i>STOMP</i> i <i>ORIOLE</i> z udziałem chorych na mCSPC z małą ilością przerzutów (ang. <i>oligometastatic</i>). W badaniu porównywano 2 grupy: terapię celowaną na przerzuty (MTD) vs obserwacja. W publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej oraz ramię komparatora w badaniach nie spełnia kryterium włączenia do NMA.</p>	<p>Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, Decaestecker K, Kiess AP, Lumen N, Phillips R, De Bruycker A, Mishra M, Rana Z, Molitoris J, Lambert B, Delrue L, Wang H, Lowe K, Verbeke S, Van Dorpe J, Bultijnck R, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Song DY, DeWeese T, Paller CJ, Feng FY, Wyatt A, Pienta KJ, Diehn M, Bentzen SM, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G, Antonarakis ES, Lotan TL, Berlin A, Siva S, Ost P, Tran PT. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. <i>J Clin Oncol.</i> 2022</p>
<p><i>Thiery-Vuillemin 2022</i></p>	<p>Niewłaściwa populacja</p>	<p>Publikacja do badanie <i>PEACE-1</i>. W badaniu porównano grupę ADT + ABI ± DOC ± RT vs ADT + DOC ± RT (w grupie badanej jak i kontrolnej chorzy mogli stosować dodatkowo DOC i RT, przy czym nie wszyscy chorzy stosowali te terapie). Badanie wykluczono z analizy, ponieważ zgodnie z PICOS komparatorem dla ENZ w populacji LVD nie jest ABI + DOC, a autorzy publikacji 1) Nie przedstawili wyników dla podgrupy chorych nieleczonych DOC w populacji docelowej 2) Chorzy mogli stosować dodatkowo RT.</p>	<p>Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Thiery-Vuillemin A, Latorzeff I, Mourey L, Laguerre B, Abadie-Lacourtoisie S, Martin E, El Kouri C, Escande A, Rosello A, Magne N, Schlurmann F, Priou F, Chand-Fouche ME, Freixa SV, Jamaluddin M, Rieger I, Bossi A; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a</p>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			2x2 factorial design. Lancet. 2022
<i>Baciarello 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>LATITUDE</i> . W publikacji porównano następujące grupy: chorzy z przerzutami trzewnymi vs chorzy bez przerzutów trzewnych. W publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	Baciarello G, Özgüroğlu M, Mundle S, Leitz G, Richarz U, Hu P, Feyerabend S, Matsubara N, Chi KN, Fizazi K. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the <i>LATITUDE</i> study. Eur J Cancer. 2022
<i>Tanguay 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>STAMPEDE</i> . W publikacji porównano chorych mHSCP leczonych DOC + ADT vs ABI + ADT vs ADT. W badaniu nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	Rush HL, Murphy L, Morgans AK, Clarke NW, Cook AD, Attard G, Macnair A, Dearnaley DP, Parker CC, Russell JM, Gillessen S, Matheson D, Millman R, Brawley CD, Pugh C, Tanguay JS, Jones RJ, Wagstaff J, Rudman S, O'Sullivan JM, Gale J, Birtle A, Protheroe A, Gray E, Perna C, Tolan S, McPhail N, Malik ZI, Vengalil S, Fackrell D, Hoskin P, Sydes MR, Chowdhury S, Gilbert DC, Parmar MKB, James ND, Langley RE. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the <i>STAMPEDE</i> Trial. J Clin Oncol. 2022
<i>Maluf 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie fazy II <i>LACOG 0415</i> z udziałem chorych na zaawansowanego CSPC. W badaniu nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	Maluf FC, Schutz FA, Cronemberger EH, Luz MA, Martins SPS, Muniz DQB, Bastos DA, Cárcano FM, Smaletz O, Soares A, Peixoto FA, Gomes AJ, Cruz FM, Franke FA, Herchenhorn D, Dos Santos TM, Fabricio VC, Gidekel R, Werutsky G, de Jesus RG, Souza VC, Fay AP. A phase 2 randomized clinical trial of abiraterone plus ADT, apalutamide, or abiraterone and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castrate testosterone levels ( <i>LACOG 0415</i> ). Eur J Cancer. 2021

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Agarwal 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>TITAN</i> , w której oceniano jakość życia chorych. W publikacji nie przedstawiono punktów końcowych zdefiniowanych na poziomie PICOS oraz nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Basch E, Miladinovic B, Lopez-Gitlitz A, Chi KN. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Analysis of Pain and Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. <i>J Urol</i> . 2021
<i>Ali 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>STAMPEDE</i> . W publikacji oceniano zautomatyzowany wskaźnik scyntygrafii kości (aBSI) jako predyktor oceny odpowiedzi u chorych.	Ali A, Hoyle AP, Parker CC, Brawley CD, Cook A, Amos C, Calvert J, Douis H, Mason MD, Attard G, Parmar MKB, Sydes MR, James ND, Clarke NW; STAMPEDE investigators. The Automated Bone Scan Index as a Predictor of Response to Prostate Radiotherapy in Men with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: An Exploratory Analysis of STAMPEDE's "M1 RT Comparison". <i>Eur Urol Oncol</i> . 2020 Aug;3(4):412-419. doi: 10.1016/j.euo.2020.05.003. Epub 2020
<i>Phillips 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy II <i>ORIOLE</i> z udziałem chorych na mCSPC z małą ilością przerzutów (ang. <i>oligometastatic</i> ). W badaniu porównywano 2 grupy: terapię celowaną na przerzuty (MTD) vs obserwacja. W publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej oraz ramię komparatora w badaniach nie spełnia kryterium włączenia do NMA.	Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, Rowe SP, Ross AE, Gorin MA, Deville C, Greco SC, Wang H, Denmeade SR, Paller CJ, Dipasquale S, DeWeese TL, Song DY, Wang H, Carducci MA, Pienta KJ, Pomper MG, Dicker AP, Eisenberger MA, Alizadeh AA, Diehn M, Tran PT. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2020
<i>Matsubara 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>LATITUDE</i> . W badaniu oceniano korelację poziomu PSA z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, w tym OS. W	Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, Rodriguez-Antolin A, Feyerabend S, Fein L, Alekseev BY, Sulur G, Protheroe A, Li S, Mundle S, De Porre P, Tran N, Fizazi K. Correlation of Prostate-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.	specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. Eur Urol. 2020
<i>Feyerabend 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc do badania <i>LATITUDE</i> . W analizie zastosowano korektę dla OS, która miała na celu uwzględnienie zmiany leczenia w czasie badania. W publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej.	Feyerabend S, Saad F, Perualila NJ, Van Sanden S, Diels J, Ito T, De Porre P, Fizazi K. Adjusting Overall Survival Estimates for Treatment Switching in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer: Results from the LATITUDE Study. Target Oncol. 2019
<i>Agarwal 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>TITAN</i> , w której oceniano jakość życia chorych. W publikacji nie przedstawiono punktów końcowych zdefiniowanych na poziomie PICOS.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Cella D, Basch E, Miladinovic B, Dearden L, Deprince K, Naini V, Lopez-Gitlitz A, Chi KN; TITAN investigators. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019
<i>Li 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>LATITUDE</i> , w której oceniano wykorzystanie zasobów medycznych.	Li T, Franco-Villalobos C, Proskorovsky I, Sorensen SV, Tran N, Suler G, Chi KN. Medical resource utilization of abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in metastatic castration-naïve prostate cancer: Results from LATITUDE. Cancer. 2019
<i>Sydes 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania <i>STAMPEDE</i> .	Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillessen S, Malik ZI,

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<p>Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. <i>Ann Oncol.</i> 2018</p>
<p><i>Chi 2018</i></p>	<p>Niewłaściwa populacja</p>	<p>Publikacja do badania <i>LATITUDE</i>, w której oceniano jakość życia chorych. W publikacji nie przedstawiono punktów końcowych zdefiniowanych na poziomie PICOS oraz nie przedstawiono wyników dla populacji docelowej.</p>	<p>Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, Ye Z, Keam B, Damião R, Li T, McQuarrie K, Jia B, De Porre P, Martin J, Todd MB, Fizazi K. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018</p>



## 11.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 60.

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 61.

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
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 pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak 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

przeгляд 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 62.

Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i> )		
1.1	Czy przydział do grup był losowy?	
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	
Ocena RoB		Niskie/Umiarkowane/Wysokie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</i> )		
2.1	Czy chorzy wiedzieli jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy wystąpiły odstępstwa i chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana?	
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub mITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak analizy mógł mieć znaczący wpływ na wyniki zależnie od przypisanego leczenia?	
Ocena RoB		Niskie/Umiarkowane/Wysokie
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i> )		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	
Ocena RoB		Niskie/Umiarkowane/Wysokie

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
Ocena RoB		Niskie/Umiarkowane/Wysokie
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> )		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się analiz danych?	
Ocena RoB		Niskie/Umiarkowane/Wysokie
<b>Ogólna ocena RoB</b>		<b>Niskie/Umiarkowane/Wysokie</b>

Tabela 63.

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

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

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<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 64.

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

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

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Pytanie	Odpowiedź	Suma
	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)	*
	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	*
	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 65.

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. Jakiegokolwiek 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. Jakiegokolwiek 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>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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>		
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 66.**  
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 równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>





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

Tabela 69.

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>	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 11.2, 11.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3, 11.7
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 11.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 11.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 11.6

<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)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 11.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 11.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 11.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 11.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 11.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 7

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA).....	29
Tabela 3. Zgodność populacji z badań klinicznych <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> z populacją wnioskowaną .....	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla enzalutamidu.....	45
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .....	49
Tabela 6. Charakterystyka badań dla komparatorów – NMA .....	64
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej.....	67
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>ARCHES</i> , <i>ENZAMET</i> , <i>STAMPEDE-2</i> , <i>LATITUDE</i> , <i>TITAN</i> , <i>STAMPEDE-4</i> i <i>HORRAD</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)</i> .....	70
Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>ARCHES</i> , <i>ENZAMET</i> , <i>TITAN</i> , <i>LATITUDE</i> , <i>STAMPEDE-2</i> , <i>STAMPEDE-4</i> , <i>HORRAD</i> .....	76
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	83
Tabela 11. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> – wariant podstawowy metaanalizy.....	89
Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> – wariant dodatkowy metaanalizy .....	90
Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	94
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>ENZAMET</i> .....	96
Tabela 15. Czas do progresji PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .....	98

---

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	100
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie .....	103
Tabela 18. Czas do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	107
Tabela 19. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	109
Tabela 20. Czas do wystąpienia oporności na kastrację na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	111
Tabela 21. Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	113
Tabela 22. Czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego wg zmodyfikowanego kwestionariusza QLQ-PR25 na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	115
Tabela 23. Czas do pierwszego pogorszenia wyniku wg skali jakości życia na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	118
Tabela 24. Zmiana wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	126
Tabela 25. Częstość występowania zmiany wyników dot. jakości życia względem wartości początkowych na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	131
Tabela 26. Częstość występowania wczesnej poprawy (do 12. tygodnia) jakości życia na podstawie badania <i>ENZAMET</i> .....	135
Tabela 27. Czas do progresji bólu wg kwestionariusza BPI-SF .....	141
Tabela 28. <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> .....	142
Tabela 29. Czas przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) .....	143
Tabela 30. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	144
Tabela 31. <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX</span> .....	145
Tabela 32. <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX</span> .....	146
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	149

---

---

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ARCHES</i> (AE występujące u $\geq 5$ % chorych w którejkolwiek z grup) .....	152
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania <i>ARCHES</i> .....	156
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w czasie 6-miesięcy na podstawie badania <i>ENZAMET</i> .....	160
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	167
Tabela 38. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem (występujących u $\geq 5$ % chorych w którejkolwiek z grup) .....	169
Tabela 39. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania.....	172
Tabela 40. Częstość występowania TEAE ogółem (występujące u $\geq 10$ % chorych w którejkoľwiek z grup).....	177
Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Xtandi™ .....	181
Tabela 42. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych enzalutamidem .....	184
Tabela 43. Metaanaliza wyników z badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> .....	190
Tabela 44. Podsumowanie pozostałych kluczowych wyników z badania <i>ARCHES</i> .....	190
Tabela 45. [REDACTED] .....	191
Tabela 46. [REDACTED] .....	192
Tabela 47. Wyniki z badania <i>ARCHES</i> – analiza wrażliwości.....	203
Tabela 48. [REDACTED] .....	209
Tabela 49. [REDACTED] .....	209
Tabela 50. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej.....	210

---

---

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla enzalutamidu .....	211
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla komparatorów .....	212
Tabela 53. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla enzalutamidu .....	213
Tabela 54. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	215
Tabela 55. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 1 .....	226
Tabela 56. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 2 .....	228
Tabela 57. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 – część 3 .....	230
Tabela 58. Powody wykluczenia badań dla enzalutamidu na podstawie ich pełnych tekstów .....	266
Tabela 59. Powody wykluczenia badań dla komparatorów na podstawie ich pełnych tekstów; NMA .....	275
Tabela 60. Kryteria Cook.....	281
Tabela 61. Skala AMSTAR 2.....	281
Tabela 62. Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)</i> .....	283
Tabela 63. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	284
Tabela 64. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	285
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	287
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	288
Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	289
Tabela 68. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	289

---

---

Tabela 69. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	290
Tabela 70. Publikacje włączone dla enzalutamidu .....	299
Tabela 71. Publikacje włączone dla komparatorów .....	301

---



## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla enzalutamidu (data wyszukiwania: 26.06.2023 r.).....	32
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatorów (NMA).....	34
Rysunek 3. Podsumowanie porównań statystycznych postaci farmaceutycznych (wszyscy badani) .....	43
Rysunek 4. Podsumowanie porównania wpływu żywności na ENZ w postaci tabletek .....	43
Rysunek 5. Podsumowanie porównania wpływu żywności na ENZ w postaci kapsułek .....	44
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego OS na podstawie badania <i>ARCHES</i> , populacja TP, DCO: 28.05.2021.....	92
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla końcowego rPFS na podstawie badania <i>ARCHES</i> , populacja TP, DCO: 28.05.2021.....	95
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi PSA na podstawie badania <i>ARCHES</i> , DCO: 14.10.2018 .....	101
Rysunek 9. Częstość występowania ORR na podstawie badania <i>ARCHES</i> , DCO: 14.10.2018 .	105
Rysunek 10. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji ( <i>early docetaxel planned not planned</i> ) – część I.....	137
Rysunek 11. Estymowana średnia wartość HRQL w czasie według dla rozważanej populacji ( <i>early docetaxel planned not planned</i> ) – część II.....	138
Rysunek 12. Estymowana średnia wartość HRQL dla rozważanej populacji ( <i>early docetaxel planned vs early docetaxel planned not planned</i> ) – część III .....	139
Rysunek 13. Profil toksyczności sercowo-naczyniowej związana z terapią deprivacji androgenów .....	201
Rysunek 14. Wyniki końcowego OS z badania <i>ARCHES</i> ; DCO: 28.05.2021 r. ....	204
Rysunek 15. Wyniki końcowego rPFS z badania <i>ARCHES</i> ; DCO: 14.10.2018 r. ....	205

---

Rysunek 16. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	206
Rysunek 17. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	206
Rysunek 18. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	206
Rysunek 19. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	207
Rysunek 20. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	207
Rysunek 21. Czas przeżycia całkowitego; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	207
Rysunek 22. Czas do progresji PSA; metaanaliza wyników badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> (parametr HR) .....	208

---

## 14. Bibliografia

### 14.1. Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych dla enzalutamidu i komparatorów (wg PRISMA)

Tabela 70.

Publikacje włączone dla enzalutamidu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Przeglądy systematyczne dla enzalutamidu</b>	
<i>Chen 2020</i>	Chen J., Ni Y., Sun G. i in., Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis, <i>Front Oncol</i> 2020, 10:519388
<i>Hoeh 2023</i>	Hoeh B., Garcia C., Wenzel M. i in., Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume, <i>Eur Urol Focus</i> 2023, S2405-4569(23)00094-9
<i>Jian 2023</i>	Jian T., Zhan Y., Yu Y. i in., Combination therapy for high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2023, 14:1148021
<i>Lee 2023</i>	Lee Y.S., Kim S.H., Tae J.H., i in., Oral chemotherapeutic agents in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Prostate Int.</i> 2023 Sep;11(3):159-166
<i>Mandel 2023</i>	Mandel P., Hoeh B., Wenzel M. i in., Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>Eur Urol Focus</i> 2023, 9(1):96-105
<i>Menges 2022</i>	Menges D., Yebyo H., Sivec-Muniz S. i in., Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment, <i>Eur Urol Oncol.</i> 2022, 5(6):605-616
<i>Mori 2022</i>	Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R. i in., Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis, <i>BJU Int.</i> 2022, 129(4): 423-433
<i>Mutlu 2023</i>	Mutlu H., Bozcuk H., The optimal upfront therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis, <i>J Cancer Res Ther.</i> 2023, 19(2):394-402
<i>Riaz 2023</i>	Riaz I., Naqvi S., He H. i in., First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>JAMA Oncol.</i> 2023, 9(5):635–645
<i>Sathianathen 2020</i>	Sathianathen N.J., Koschel S., Thangasamy I.A. i in., Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol.</i> 2020 Mar;77(3):365-372
<i>Wang 2020</i>	Wang Y.; Gui H.; Wang J. i in., Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review, <i>Front. Oncol.</i> 10:567616.
<i>Wang 2023</i>	Wang L., Li C., Zhao Z. i in., Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis, <i>Front Oncol.</i> 2023, 13:1104242
<i>Wenzel 2022</i>	Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Tilki D, Graefen M, Kluth LA, Roos FC, Mandel P, Chun FKH, Karakiewicz PI. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Eur Urol Focus.</i> 2022 Mar;8(2):399-408
<i>Yanagisawa 2022</i>	Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C. i in., Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Eur Urol.</i> 2022, 82(6):584-598
<i>Zhou 2023</i>	Zhou Z., Liu S., Mei J., i in., Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. <i>Acta Oncol.</i> 2023; 62(9):1083-1090
<b>Badania pierwotne dla enzalutamidu</b>	
<i>Sweeney 2023</i>	Sweeney C., Martin A., Stockler M. i in., ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol.</i> 2023, 24(4): 323-334
<i>Azad 2021</i>	Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> (2021)
<i>Stockler 2022</i>	Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”
<i>Armstrong 2019</i>	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, <i>J Clin Oncol</i> 2019, 37(32):2974-2986
<i>Armstrong 2022</i>	Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T i in., Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2022 Apr
<i>Iguchi 2021</i>	Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study, <i>Int J Urol.</i> 2021 May 6
<i>Davis 2019</i>	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 381(2):121-131
<i>Stenzl 2020</i>	Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study, Eur Urol 2020, 78(4):603-614
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka dla <u>enzalutamidu</u></b>	
<i>ADRReports 2023</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, <a href="https://www.adrreports.eu/en/index.html">https://www.adrreports.eu/en/index.html</a> (data dostępu 25.07.2023 r.)
<i>ChPL Xtandi™</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
<i>EMA 2021</i>	Assessment report, Xtandi International non-proprietary name: enzalutamide
<i>FDA 2022</i>	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Xtandi (enzalutamide), Revised 9/2022
<i>WHO UMC 2023</i>	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Xtandi, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 25.07.2023 r.)

**Tabela 71.**  
**Publikacje włączone dla komparatorów**

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Badania pierwotne dla <u>octanu abirateronu</u></b>	
<i>Hoyle 2019</i>	Hoyle AP, Ali A, James ND i in.; STAMPEDE Investigators. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol. 2019
<i>Fizazi 2019</i>	Fizazi K, Tran N, Fein L i in., Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019
<i>Fizazi 2017</i>	Fizazi K, Tran N, Fein L i in.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017
<i>Attard 2023</i>	Attard G, Murphy L, Clarke NW i in.; STAMPEDE investigators. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet Oncol. 2023 May;24(5):443-456
<b>Badania pierwotne dla <u>apalutamidu</u></b>	
<i>Chi 2021</i>	Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A. i in., Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021
<i>Chi 2019</i>	Chi KN, Agarwal N, Bjartell A i in.; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019
<b>Badania pierwotne dla <u>radioterapii</u></b>	
<i>Boevé 2019</i>	Boevé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. i in., Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. <i>European Urology</i> 75 (2019) 410; 418
Parker 2018	Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. i in., Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2018; 392: 2353; 66
Parker 2022	Parker CC, James ND, Brawley CD i in.,; STAMPEDE Trial Collaborative Group. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. <i>PLoS Med.</i> 2022 Jun 7;19(6):e1003998.

## 14.2. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Tokui 2020	Tokui N., Hatakeyama S., Narita S. i in., The effect of time to castration resistance on survival in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a multicenter retrospective study, <i>The Journal of Urology</i> 203:e564-e565
APD Xtandi™	Analiza problemu decyzyjnego, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn; analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
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 01.08.2023 r.)
Auchus 2014	Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Oncologist</i> . 2014 Dec;19(12):1231-40.
Bernard 2017	Bernard B, Muralidhar V, Chen YH, Sridhar SS, Mitchell EP, Pettaway CA, et al. Impact of ethnicity on the outcome of men with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. <i>Cancer</i> . 2017 May 1;123(9):1536-44.
Berthold 2008	Berthold D.R., Pond G.R., Roessner M. i in., <i>Treatment Urology</i> 2002, 60(Suppl3A of <i>Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study</i> , <i>Clin Cancer Res</i> 2008, 14(9):2763-2767
Biers 2017	Biers S., Sievert K.D., Thiruchelvam N., Overactive bladder syndrome and lower urinary tract symptoms after prostate cancer treatment. <i>Curr Opin Urol</i> . 2017 May;27(3):307-13
Chen 2014	Chen R.C., Chang P., Vetter R.J. i in., <i>Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms to Measure in Prostate Cancer Treatment Trials</i> , <i>JNCI J Natl Cancer Inst</i> 2014, 106(7):1-7
ChPL Erleada®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 22.06.2023 r.)
ChPL Zytiga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 22.06.2023 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Czech 2021	Czech A.K., Leczenie chorych na hormonowrażliwego raka stercza z przerzutami (mHSPC), Kontrowersje w Urologii i Uroonkologii Wydawnictwa Termedia,

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<a href="https://www.termedia.pl/onkologia/Lek-Anna-Czech-o-hormonowrażliwym-raku-stercza-z-przerzutami-,44603.html">https://www.termedia.pl/onkologia/Lek-Anna-Czech-o-hormonowrażliwym-raku-stercza-z-przerzutami-,44603.html</a> , (data dostępu: 29.06.2023 r.)
ESC 2022	Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., i in., <i>2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)</i> . Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361
Faithfull 2011	Faithfull S., Cockle-Hearne J., Khoo V., Self-management after prostate cancer treatment: evaluating the feasibility of providing a cognitive and behavioural programme for lower urinary tract symptoms. BJU Int. 2011 Mar;107(5):783-90.
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
Ferlay 2015	Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86
Hall 2019	Hall F., de Freitas H.M., Kerr C., Ito T i in., Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events. Qual Life Res. 2019 May;28(5):1191-1199
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 01.08.2023 r.)
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C. i in., <i>Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916</i> , Journal of Clinical Oncology 2009, 27 (15): 2450-2456
Hussain 2019	Hussain A., Lee R.J., Graff J.N., Halabi S., <i>The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone</i> , Crit Rev Oncol Hematol 2019, 139:108-116
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/">http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/</a> (data dostępu: 30.06.2023 r.)
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J. H. i in., <i>Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer)</i> , e17058, Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl, <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058</a> (data dostępu 01.08.2023 r.)
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 01.08.2023 r.)
Noone 2018	Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2015. Based on November 2017 SEER data submission posted to the SEER website April 2018. 10



Odwołanie	Opis bibliograficzny
	September 2018. <a href="https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/#contents">https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/#contents</a> (data dostępu: 22.06.2023 r.)
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., <i>When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?</i> , JNCI 2011, 103(1): 16-20
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 4: 331; 335
Pope 2020	Pope J., Sawant R., Tundia N. i in., Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2020 May;37(5):2356-2372.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264; 269
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertki 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 Ekspertki dla Zdrowia, <i>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem</i> , Warszawa, 18 grudnia 2018, 1-106
Quek 2005	Quek ML, Penson DF. Quality of life in patients with localized prostate cancer. Urol Oncol. 2005 May-Jun;23(3):208-15
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 1.08.2023 r)
RoB_2.0 Cochrane 2019	Higgins J.P.T., Savović j., Page M.J., Sterne J.A.C., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), The Cochrane Collaboration 2019
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Scher 2005	Scher H.I., Morris M.J., Kelly W.K. i in., <i>Prostate Cancer Clinical Trial End Points: „RECIST”ing a Step Backwards</i> , Clin Cancer Res 2005, 11(14):5223-5232
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, BMJ 2017;358:j4008
sRMP Zoledronic acid accord	Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Zoledronic acid Accord®
Ter Veer 2019	Ter Veer E., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M., The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. Front Oncol. 2019 Aug 27;9:822

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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: 01.08.2023 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016