ANALIZA KLINICZNA

NUBEQA (DAROLUTAMID) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HORMONOWRAŻLIWYM NOWOTWOREM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0

[redacted]

Kraków – wrzesień 2023

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26.09.2023

W dniu 11 stycznia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.46.2023.11.PG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]	kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, ocena wiarygodności badań, analiza homogeniczności badań, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, dyskusja
[redacted]	opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja i opis wyników badań pierwotnych
[redacted]	kwalifikacja badań, opis wyników opracowań wtórnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [redacted]

Kontrola merytoryczna: [redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[redacted]

Spis treści

STRESZCZENIE ... 9

1. WSTĘP ... 13

1.1. Cel analizy klinicznej ... 13

1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 13

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ ... 15

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej ... 15

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań ... 15

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych ... 17

2.3.1. Strategia wyszukiwania ... 17

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej ... 18

2.4. Selekcja badań klinicznych ... 19

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych ... 19

2.5.1. Badania pierwotne ... 19

2.5.2. Opracowania wtórne ... 20

2.6. Ekstrakcja danych ... 20

2.7. Analiza statystyczna ... 20

2.7.1. Porównanie bezpośrednie ... 20

2.7.2. Porównanie pośrednie metodą NMA (dane poufne) ... 21

2.7.3. Porównanie pośrednie naiwne (zestawienie tabelaryczne) wyników dotyczących bezpieczeństwa ... 23

2.8. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej ... 23

3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY ... 31

3.1. Badanie dla porównania bezpośredniego DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT (ARASENS) ... 31

3.2. Badania dla porównania pośredniego DAR + DOC + ADT względem komparatorów ... 32

3.2.1. Charakterystyka badań – analiza homogeniczności ... 32

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ ... 45

5.1. Porównanie bezpośrednie DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT ... 45

5.1.1. Skuteczność ... 45

5.1.2. Bezpieczeństwo ... 58

5.2. Porównanie skuteczności DAR + DOC + ADT względem komparatorów – metaanaliza sieciowa (dane poufne) ... 64

5.2.1. Skuteczność ... 64

5.2.2. Bezpieczeństwo 70
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA 74
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 76
8. OGRANICZENIA 84
9. WNIOSKI KOŃCOWE 85
10. DYSKUSJA 87
11. BIBLIOGRAFIA 90
12. SPIS TABEL 94
13. SPIS RYSUNKÓW 97
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ 99
A.1. Strategia wyszukiwania badań 99
A.1.1. Przeszukanie pierwotne dla DAR 99
A.1.2. Doszukanie aktualizacyjne do przeglądu otrzymanego od Zamawiającego 101
A.2. Dodatkowe źródła danych 107
A.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej oraz badania niedostępne 108
A.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań przyjęte w analizie klinicznej otrzymanej od Zamawiającego 144
ANEKS B. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI KWESTIONARIUSZY JAKOŚCI ŻYCIA Z BADANIA ARASENS 146
ANEKS C. NMA 154
C.1. Dane kliniczne wykorzystane do przeprowadzenia NMA 154
C.2. Spełnienie założenia o proporcjonalności ryzyka 156
a. Ocena pod kątem niespójności wyników w NMA 165
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ 167
D.1. Badanie dla porównania DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC (ARASENS) 167
D.2. Badania dla komparatorów 171
D.2.1. ARCHES 171
D.2.2. CHAARTED 174
D.2.3. GETUG-AFU 15 178
D.2.4. LATITUDE 180
D.2.5. PEACE-1 184
D.2.6. STAMPEDE 189
ANEKS E. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ 193
E.1. Badanie dla porównania DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT 193
E.2. Badania dla komparatorów 197
E.3. Opracowania wtórne 200

ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU 202

ANEKS G. FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 203

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii 203

G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) 204

G.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR 208

G.3.1. Formularz AMSTAR II 208

G.3.2. Przykładowa ocena AMSTAR II 211

Indeks skrótów

ADT Terapia deprywacji androgenów *(Androgen-Deprivation Therapy)*

AE Zdarzenie niepożądane *(Adverse Event)*

ALP Fosfataza alkaliczna *(Alkaline phosphatase)*

ALT Aminotransferaza alaninowa *(Alanine transaminase)*

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

APA apalutamid

ARPI inhibitory szlaku receptora androgenowego drugiej generacji

AST Aminotransferaza asparaginianowa *(Aspartate transaminase)*

BID Dwa razy dziennie *(łac. Bis in die)*

bPFS Ocena PFS na podstawie wyników badań biochemicznych *(Biochemical progression-free survival)*

CI Przedział ufności *(Confidence Interval)*

CrI Przedział wiarygodności *(Credible interval)*

CROD Czas do postępu choroby do stadium opornego na kastrację lub zgonu *(Castration-Resistant or death)*

CRPC Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego *(Castration-Resistant Prostate Cancer)*

CTH Chemioterapia

DAR Darolutamid

DOC Docetaksel

ENZ Enzalutamid

FFS Czas od randomizacji do wystąpienia jednego ze zdarzeń: progresji na podstawie oceny parametrów biochemicznych, progresji miejscowej, zdarzenia kostnego (przy progresji choroby), przerzutów do węzłów chłonnych, przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka gruczołu krokowego
(Failure Free Survival)

FU Zaplanowany w ramach badania klinicznego okres obserwacji pacjentów
(Follow-up)

HR Hazard względny
(Hazard Ratio)

ITT Analiza zgodna z intencją leczenia
(Intention to Treat Analysis)

IV Podanie drogą dożylną

LHRH Hormon uwalniający hormon luteinizujący
(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)

MCMC *S*ymulacj*e* Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa
(Markov Chain Monte Carlo)

mHSPC Hormonowrażliwy nowotwór gruczołu krokowego z przerzutami
(Metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

N Liczebność próby

NMA Metaanaliza sieciowa
(Network metaanalysis)

NNH Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
(Number Needed to Harm)

NNT Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
(Number Needed To Treat)

OS Przeżycie całkowite
(Overall Survival)

p Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)

p.o. Podanie doustne leku

PLC Placebo

PSA Swoisty antygen gruczołu krokowego
(Prostate Specific Antigen)

QD Raz dziennie

(Quaque die)

RCT Randomizowane badanie kliniczne
(Randomized Controlled Trial)

RD Różnica ryzyka
(Risk Difference)

RoB 2 Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration

rPFS Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane w badaniach obrazowych
(Radiographic Progression Free Survival)

RR Ryzyko względne
(Relative Risk)

RTH Radioterapia

SSE Objawowe zdarzenie kostne
(Symptomatic Skeletal Event)

SUCRA Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu
(Surface under the cumulative ranking curve)

TTP Czas do progresji
(Time to progression)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprywacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

- **Metodyka**

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR + DOC + ADT względem komparatorów określonych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- DOC + ADT;
- octan abirateronu (ABI) + DOC + ADT;
- ABI + ADT;
- enzalutamid (ENZ) + ADT.

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące DAR + DOC + ADT z jednym z komparatorów – DOC + ADT. W kolejnym etapie poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego DAR + DOC + ADT względem komparatorów z zastosowaniem metody NMA. W tym celu wykorzystano przegląd systematyczny opracowany przez firmę zewnętrzną na zlecenie Zamawiającego. W ramach analizy klinicznej poszukiwano również badań wtórnych, o ile były to przeglądy systematyczne, a także badań oceniających DAR stosowany u pacjentów z mHSPC w rzeczywistej praktyce klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

- **Charakterystyka badań klinicznych**

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 badanie RCT porównujące w sposób bezpośredni ocenianą interwencję DAR + DOC + ADT względem DOC + ADT. W oparciu o przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę zewnętrzną na zlecenie Zamawiającego oraz jego późniejszą aktualizację do niniejszej analizy zakwalifikowano dodatkowo 8 badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą NMA. Ostatecznie w analizie uwzględniono 9 badań RCT oraz 19 przeglądów systematycznych, w tym:

- 1 RCT dla porównania DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT (+PLC) – ARASENS;

- 1 RCT dla porównania ABI + DOC + ADT vs DOC + ADT – PEACE-1;
- 2 RCT dla porównania ABI + ADT vs ADT (±PLC) – LATITUDE i STAMPEDE-2;
- 1 RCT dla porównania ABI + ADT vs DOC + ADT – STAMPEDE-4;
- 3 RCT dla porównania DOC + ADT vs ADT – CHAARTED, GETUG-AFU 15 i STAMPEDE-3;
- 1 RCT dla porównania ENZ + ADT vs ADT (+PLC) – ARCHES.

Wszystkie włączone badania stanowiły wieloośrodkowe randomizowane próby klinicznie, uwzględniające łącznie 8964 pacjentów z mHSPC. Mediana okresu obserwacji wynosiła od 193,8 tyg. w badaniu ARCHES do 364,5 tyg. w badaniu GETUG-AFU 15.

- **Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą NMA**

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego DAR + DOC + ADT względem zdefiniowanych komparatorów została poprzedzona wnikliwą analizą homogeniczności, która wykazała ogólną zbieżność pomiędzy badaniami. Biorąc pod uwagę projekt poszczególnych badań, charakterystykę wyjściową pacjentów oraz uwzględnione schematy leczenia przeprowadzenie metaanalizy sieciowej wyników dotyczących skuteczności, z uwzględnieniem analizowanych badań, uznano za zasadne. Obserwowano natomiast istotne różnice w zakresie zastosowanych w poszczególnych badaniach definicji przeżycia wolnego od progresji (PFS). Z tego względu w NMA przyjęto dwa scenariusze:

1. Scenariusz podstawowy, w którym z badania ARASENS uwzględniono PFS, tj. czas wolny od progresji do kolejnego stadium choroby (raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, CRPC) lub zgonu, oraz wybrano najlepiej odpowiadające tej definicji wyniki dla progresji choroby z pozostałych badań włączonych do analizy;
2. Scenariusz alternatywny, w którym z badania ARASENS uwzględniono TTP, tj. czas do progresji do stadium CRPC, oraz wybrano najlepiej odpowiadające tej definicji wyniki dla progresji choroby z pozostałych badań włączonych do analizy.

Jednocześnie uznano, że NMA nie będzie odpowiednia do oceny względnego bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami, gdyż zastosowane w badaniach schematy terapeutyczne różniły się znacząco toksycznością poszczególnych składowych. W szczególności schematy zawierały, bądź nie zawierały DOC, ponadto w niektórych badaniach w ramach schematu leczenia dopuszczano radioterapię (RTH). Nie jest zatem możliwie rozróżnienie, które z obserwowanych zdarzeń niepożądanych wynika ze stosowania ocenianej interwencji, a które są wypadkową przyjmowania jednocześnie DOC czy RTH. Z tego powodu, dla porównania bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów, dla których niedostępne były dane z porównania bezpośredniego, tj. ABI + ADT, ABI + ADT + DOC i ENZ + ADT, odstąpiono od porównania pośredniego z dostosowaniem – ograniczono się do tabelarycznego zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach.

- **Wyniki porównania bezpośredniego DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT**

Skuteczność

Wyniki badania ARASENS wskazują, że stosowanie DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT w terapii pacjentów z mHSPC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia:

- przeżycia całkowitego – HR = 0,68 [0,57; 0,80]; p < 0,0001;

- czasu do progresji do stadium raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC) – HR = 0,36 [0,30; 0,42]; p < 0,0001;
- przeżycia wolnego od progresji choroby (progresji do CRPC lub zgonu) – HR = 0,42 [0,36; 0,48];
- czasu do wystąpienia progresji bólu – HR = 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,0058;
- przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia kostnego (SSE) – HR = 0,61 [0,52; 0,72]; p < 0,0001;
- czasu do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej – HR = 0,39 [0,33; 0,46]; p < 0,0001;
- czasu do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni – HR = 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,0037;
- czasu do progresji PSA – HR = 0,26 [0,21; 0,31]; p < 0,0001.

Jakość życia pacjentów była stosunkowo wysoka na początku badania, w wyniku zastosowanej terapii nie uległa pogorszeniu zarówno w grupie leczonej DAR + DOC + ADT, jak i PLC + DOC + ADT.

Bezpieczeństwo

Analiza wyników badania ARASENS z zakresu bezpieczeństwa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią DAR + DOC + ADT oraz PLC + DOC + ADT w odniesieniu do:

- zdarzeń niepożądanych ogółem – RR = 1,01 [0,997; 1,02];
- zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3 – RR = 1,04 [0,97; 1,12];
- zdarzeń niepożądanych o charakterze ciężkim – RR = 1,06 [0,94; 1,20];
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR = 1,10 [0,99; 1,23];
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – RR = 1,04 [0,61; 1,75].

Analiza szczegółowych AE wskazuje, że stosowanie DAR + DOC + ADT, w porównaniu z leczeniem PLC + DOC + ADT prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia bólu kości w stopniu 3. lub 4. (RR = 0,42 [0,19; 0,95]) oraz niewydolności serca (RR = 0,31 [0,10; 0,94]). Jednocześnie leczenie DAR + DOC + ADT wiązało się z wyższym ryzykiem obniżonego apetytu (RR = 1,42 [1,10; 1,83]), podwyższonego stężenia AST w stopniu 3. lub 4. (RR = 2,42 [1,01; 5,80]) oraz nadciśnienia, w tym nadciśnienia o nasileniu w stopniu 3. lub 4. (RR = 1,99 [1,19; 3,33]). Niemniej w analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie raportowana częstość wymienionych zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była porównywalna.

- **Wyniki porównania pośredniego DAR + DOC + ADT względem komparatorów**

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa DAR względem alternatywnych schematów leczenia było w znacznym stopniu utrudnione ze względu na komponentę DOC stosowaną w schemacie leczenia. Niemniej, na podstawie częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych schematów terapeutycznych, można wnioskować, że ogólny profil bezpieczeństwa DAR + DOC + ADT jest nie gorszy od profilu innej terapii trójlekowej, tj. ABI + DOC + ADT, z jednocześnie mniejszym ryzykiem występowania nadciśnienia u chorych leczonych DAR. W porównaniu ze schematami nie zawierającymi komponenty DOC (ABI + ADT i ENZ + ADT), terapia DAR + DOC + ADT może prowadzić do zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych 3. stopnia oraz neutropenii.

- **Wnioski końcowe**

W badaniach pacjentów z mHSPC, skojarzenie DAR + DOC + ADT w porównaniu do standardowego leczenia w Polsce (DOC + ADT) przynosiło znaczące korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz opóźnienia szeroko rozumianej progresji choroby. Dodanie trzeciego składnika, tj. DAR, nie zwiększyło przy tym ryzyka zdarzeń niepożądanych. [redacted] W świetle tych dowodów oraz zgodności z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, uzasadnione jest rozważenie refundacji tego podejścia terapeutycznego w Polsce.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprywacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku 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 [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także **uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD)** [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	• Dorośli pacjenci z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC)
Interwencja	• DAR w terapii skojarzonej z ADT i DOC w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparator	• DOC + ADT; • ABI + ADT; • ABI + DOC + ADT; • ENZ + ADT (komparator opcjonalny); w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.

Obszar	Opis
Punkty końcowe	**Porównanie bezpośrednie (H2H)** Skuteczność: • przeżycie całkowite; • czas do progresji choroby do stadium CRPC; • czas do progresji bólu; • czas do progresji PSA; • odpowiedź PSA; • przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE); • czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego; • czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej; • czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni; • czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą; • jakość życia; Bezpieczeństwo • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: o ciężkie; o w stopniu 3 i wyższym; o prowadzące do zaprzestania terapii; o związane z leczeniem; o prowadzące do zgonu. • poszczególne zdarzenia niepożądane **Porównanie pośrednie (NMA)** Skuteczność: • OS; • PFS; Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: o ciężkie; o w stopniu 3 i wyższym; o prowadzące do zgonu. o Poszczególne zdarzenia niepożądane: zmęczenie / stany osłabienia; zmniejszenie liczby neutrofilii; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności AST; zwiększenie aktywności ALT; choroba niedokrwienna serca; niewydolność serca; dusznica bolesna; migotanie przedsionków; częstoskurcz; nadciśnienie; wysypka; ból kończyn; ból mięśniowo-szkieletowy; złamania; ginekomastia; infekcja dróg moczowych; posocznica; hipokaliemia; hipertriglicerydemia; biegunka; niestrawność; krwiomocz; obrzęk obwodowy; uderzenia gorąca; lęk; ból głowy; zaburzenia pamięci; utrata pamięci; zaburzenia uwagi; zaburzenia smaku; zespół niespokojnych nóg; suchość skóry; świąd; upadek
Metodyka	• RCT; • Przeglądy systematyczne; • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD).

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC)	-
Interwencja	DAR w terapii skojarzonej z ADT i DOC w dawkowaniu zgodnym z ChPL	-
Komparatory	• DOC + ADT; • ABI + ADT; • ABI + DOC + ADT; • ENZ + ADT (komparator opcjonalny); w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.	• Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych w tym schemat ENZ + DOC + ADT

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	**Porównanie bezpośrednie (H2H)** Skuteczność: • OS; • czas do progresji choroby do stadium CRPC; • czas do progresji bólu; • czas do progresji PSA; • odpowiedź PSA; • przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE); • czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego; • czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej; • czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni; • czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą; • jakość życia; Bezpieczeństwo • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: o ciężkie; o w stopniu 3 i wyższym; o prowadzące do zaprzestania terapii; o związane z leczeniem; o prowadzące do zgonu. • poszczególne zdarzenia niepożądane **Porównanie pośrednie (NMA)** Skuteczność: • OS; • PFS; Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: o ciężkie; o w stopniu 3 i wyższym; o prowadzące do zgonu. • Poszczególne zdarzenia niepożądane: zmęczenie / stany osłabienia; zmniejszenie liczby neutrofilii; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności AST; zwiększenie aktywności ALT; choroba niedokrwienna serca; niewydolność serca; dusznica bolesna; migotanie przedsionków; częstoskurcz; nadciśnienie; wysypka; ból kończyn; ból mięśniowo-szkieletowy; złamania; ginekomastia; infekcja dróg moczowych; posocznica; hipokaliemia; hipertriglicerydemia; biegunka; niestrawność; krwiomocz; obrzęk obwodowy; uderzenia gorąca; lęk; ból głowy; zaburzenia pamięci; utrata pamięci; zaburzenia uwagi; zaburzenia smaku; zespół niespokojnych nóg; suchość skóry; świąd; upadek	• Inne niż wymienione
Metodyka	• RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego; • Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR względem komparatorów; • Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD).	• Opisy pojedynczych przypadków
Inne	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie poszukiwano doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (DAR), określane dalej jako „przeszukanie dla interwencji". W tym celu, w strategii wyszukiwania, zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce kliniczne.

W pierwszym etapie nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których bezpośrednio porównywano by ocenianą interwencję z jednym z komparatorów (ENZ + ADT), dlatego w kolejnym etapie poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z DAR + DOC + ADT. W tym celu wykorzystano przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę zewnętrzną na wniosek Zamawiającego (dane poufne) [4]. Wspomniany przegląd spełniał wymagania określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne AOTMiT [1, 2].

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię oraz przeszukanie aktualizacyjne (w tym przeszukanie do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego) przeprowadził jeden analityk (MA). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów

logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

W ramach przeszukania pierwotnego oraz w ramach przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE);
- EMBASE;
- CENTRAL (The Cochrane Library);
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancer Symposium (ASCO-GU), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Urologic Association (AUA) Annual, European Association of Urology (EAU) Annual;
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA) – dotyczy przeszukania pierwotnego dla DAR.

Pełne przeszukanie dla interwencji źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 14 marca 2023 r. Przeszukanie do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego zostało przeprowadzone 18.10.2021 r. oraz 26.05.2022 r. (aktualizacja) – w ramach niniejszego opracowania dokonano jego ponownej aktualizacji. Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne (przeszukania dla interwencji oraz do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego) przeprowadzono w dniu: 26.09.2023 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks A).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (MA i MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (MA i MM) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (EŁ). Proces selekcji badań do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego został szczegółowo opisany w dokumencie źródłowym [4].

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (https://training.cochrane.org/handbook/current). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [5].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (MA i EŁ), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano (*critical appraisal*) pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (wiek, stan sprawności wg ECOG, miejsce przerzutów, stężenie PSA, ALP, czas który upłynął od diagnozy, wynik w skali Gleasona, rodzaj wcześniej stosowanej terapii),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.3.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (MA). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (EŁ). W przypadku danych uwzględnionych w NMA otrzymanej od Zamawiającego ekstrakcja była dokonywana przez analityków opracowujących dokument. Szczegóły dotyczące procesu ekstrakcji danych do NMA zostały opisane w dokumencie źródłowym [4].

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci median, a także hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 (p ≤0,05). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

[redacted]

2.7.3. Porównanie pośrednie naiwne (zestawienie tabelaryczne) wyników dotyczących bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy ocenę bezpieczeństwa, dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów, dla których niedostępne były wyniki porównania bezpośredniego (ABI + DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT), przeprowadzono w postaci porównania pośredniego, polegającego na zestawieniu danych dotyczących częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych dla poszczególnych schematów. W analizie przedstawiano wyniki badań dla okresu obserwacji najbardziej zbliżonego z okresem obserwacji z badania dla ocenianej interwencji – ARASENS. Badania z projektu STAMPEDE obejmowały populację mieszaną HSPC – zarówno pacjentów bez przerzutów oraz z przerzutami. W niniejszej analizie przedstawiano wyniki dla podgrupy mHSPC, a jeśli wyniki w podgrupie nie były dostępne prezentowano dane dla całej populacji badania. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

2.8. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono dwuetapowo (Rozdz. 2.3). Aktualizację przeglądu systematycznego opracowanego przez firmę zewnętrzną na wniosek

Zamawiającego (dane poufne) – przeprowadzono w dniu 14.03.2023 r. Przeszukanie baz danych dla przedmiotowej interwencji przeprowadzono dodatkowo 26.09.2023 r.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej (przeszukanie dla DAR) odnaleziono łącznie 452 niepowtarzające się pozycje bibliograficzne. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 61 publikacji. Dodatkowo przeanalizowano 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej. Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT (6 publikacji) oraz 19 przeglądów systematycznych (22 publikacje).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę zewnętrzną na wniosek Zamawiającego spełniło 30 badań RCT opisanych w 280 publikacjach (Rysunek 2; Rysunek 3). Spośród nich kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 9 badań RCT (17 publikacji), w tym jedno badanie zidentyfikowane również w przeszukaniu dla interwencji (badanie ARASENS). Przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne wspomnianego przeglądu, w ramach którego odnaleziono łącznie 1448 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 63 publikacje. W ramach przeszukania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnego nowego badania spełniającego kryteria włączenia, natomiast zidentyfikowano 3 publikacje dodatkowe do włączonych wcześniej badań. Proces selekcji zgodnie z PRISMA przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

Ostatecznie do analizy włączono:

- <u>w ramach przeszukania pierwotnego dla DAR:</u>
  - 1 badanie RCT (ARASENS) bezpośrednio porównujące DAR + DOC + ADT z DOC + ADT (+PLC) (6 publikacji);
  - 19 przeglądów systematycznych (22 publikacje);
- <u>w ramach przeszukania do NMA:</u>
  - 9 badań RCT umożliwiających stworzenie sieci połączeń do NMA – 20 publikacji, w tym:
    - 1 RCT dla porównania DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT (+PLC) – ARASENS;
    - 1 RCT dla porównania ABI + DOC + ADT vs DOC + ADT – PEACE-1;
    - 2 RCT dla porównania ABI + ADT vs ADT (±PLC) – LATITUDE i STAMPEDE-2;
    - 1 RCT dla porównania ABI + ADT vs DOC + ADT – STAMPEDE-4;
    - 3 RCT dla porównania DOC + ADT vs ADT – CHAARTED, GETUG-AFU 15 i STAMPEDE-3;
    - 1 RCT dla porównania ENZ + ADT vs ADT (+PLC) – ARCHES.

Tabela 3.
Lista badań włączonych do analizy

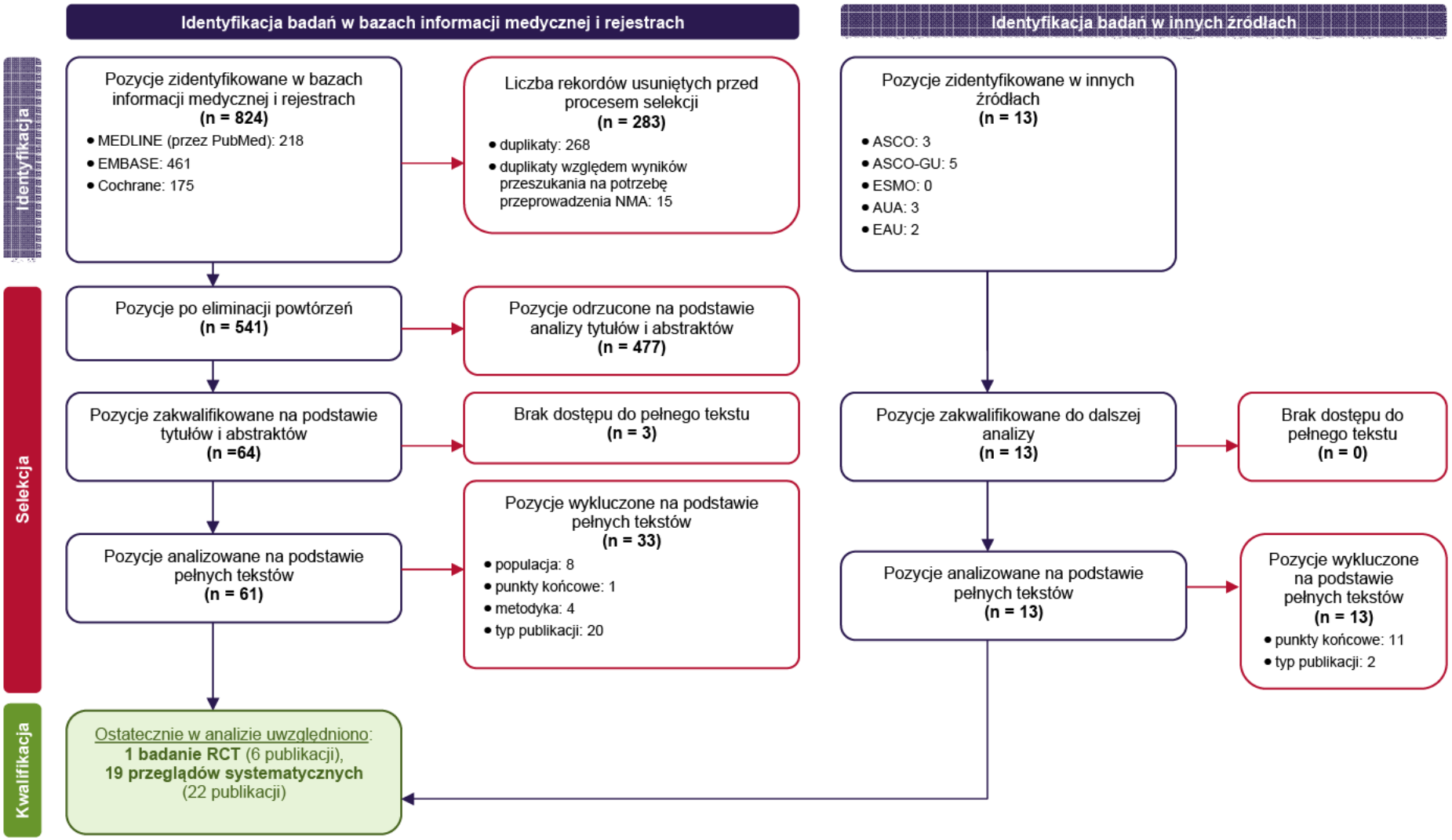
Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
1.	**ARASENS**	DAR + DOC + ADT	DOC + ADT	*Publikacja główna*	Smith 2022	[16–21]
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT02799602	
					Raport EMA	
					Hussain 2023	
					Parnis 2022	
					Fizazi 2022	
2.	**ARCHES**	ENZ + ADT	ADT	*Publikacja główna*	Armstrong 2019	[22, 23]
				Publikacja dodatkowa	Armstrong 2022	
3.	**CHAARTED**	DOC + ADT	ADT	*Publikacja główna*	Sweeney 2015	[24–26]
				Publikacje dodatkowe	Kyriakopoulos 2018	
					Tripathi 2022	
4.	**GETUG-AFU 15**	DOC + ADT	ADT	*Publikacja główna*	Gravis 2013	[27, 28]
				Publikacja dodatkowa	Gravis 2016	
5.	**LATITUDE**	ABI + ADT	ADT	*Publikacja główna*	Fizazi 2017 NCT01715285	[29, 30]
				Publikacja dodatkowa	Fizazi 2019	
6.	**PEACE-1**	ABI + DOC + ADT	DOC + ADT	*Publikacja główna*	Fizazi 2022	[31]
7.	**STAMPEDE-2**	ABI + ADT	ADT	*Publikacja główna*	James 2017	[32–35]
				Publikacja dodatkowa	James 2022	
8.	**STAMPEDE-3**	DOC + ADT	ADT	*Publikacja główna*	Clarke 2019	
9.	**STAMPEDE-4**	ABI + ADT	DOC + ADT	*Publikacja główna*	Sydes 2018	

Tabela 4.
Lista opracowań wtórnych dla DAR spełniających kryteria włączenia do analizy

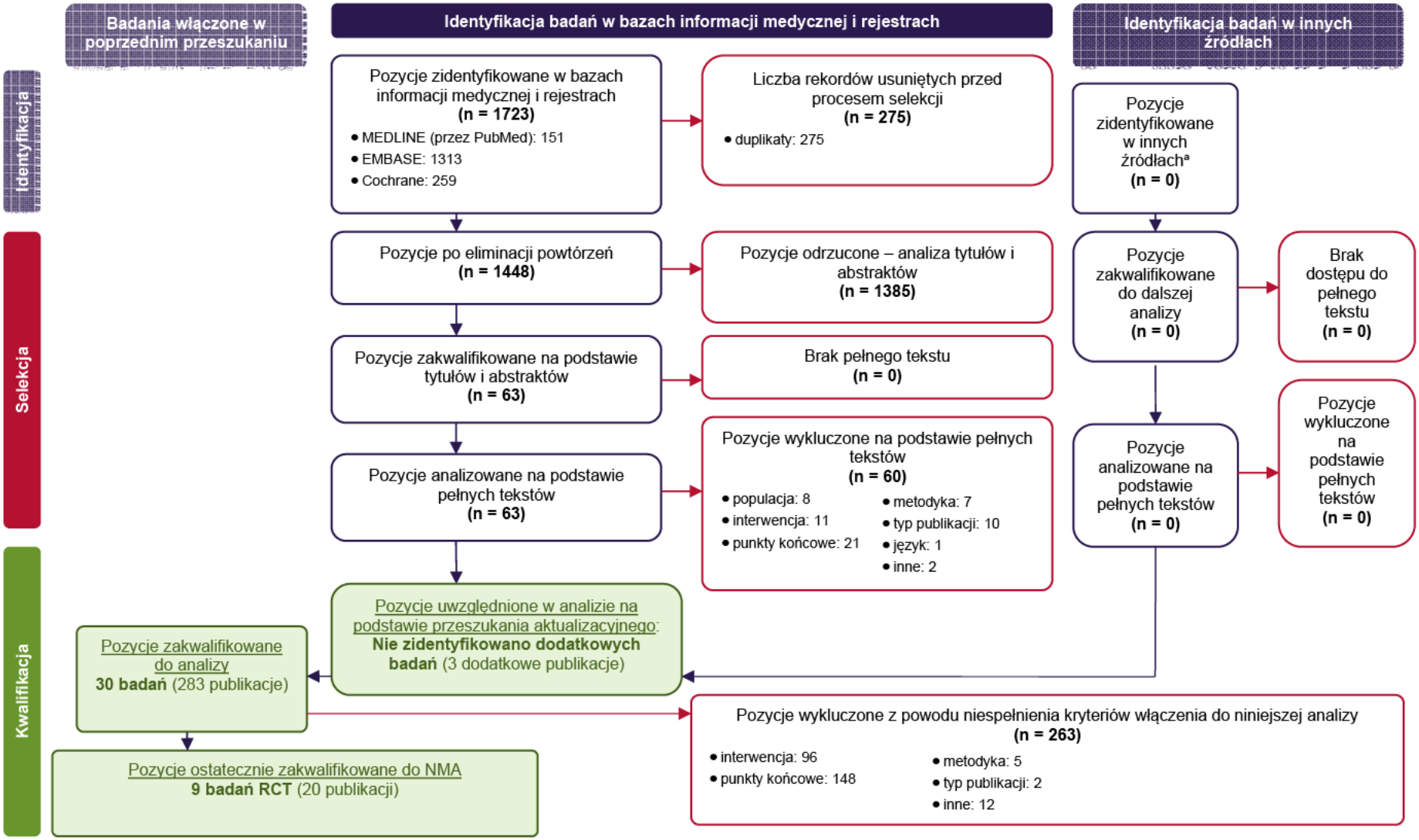
Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
1.	Baboudjian 2022	[36]
2.	Cao 2023	[37]
3.	Chen 2023	[38]
4.	Ciccarese 2022	[39]
5.	Dou 2023	[40]
6.	Fallara 2022	[41]
7.	Jian 2022	[42]
8.	Lee 2023	[43]
9.	Maiorano 2022	[44]
10.	Mandel 2023	[45, 46]

Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
11.	Menges 2022	[47]
12.	Omrčen 2022	[48]
13.	Ramos-Esquivel 2023	[49]
14.	Riaz 2023	[50]
15.	Roy 2022	[51]
16.	Sathianathen 2022	[52]
17.	Wang 2023	[53]
18.	Yanagisawa 2023	[54–56]
19.	Zhou 2023	[57]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DAR



Rysunek 4.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania do NMA



a) Nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji względem przeszukania dla DAR.

3. Charakterystyka badań włączonych do analizy

3.1. Badanie dla porównania bezpośredniego DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT (ARASENS)

Badanie ARASENS [16–21] to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna fazy III oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo DAR w skojarzeniu z DOC i ADT w porównaniu z PLC dodanym do DOC i ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC. Do badania kwalifikowano pacjentów w ogólnym stanie zdrowia 0–1 wg ECOG z potwierdzonym rakiem gruczołowym prostaty z przerzutami odległymi wykrytymi w badaniu scyntygrafii kości, tomografii komputerowej (TK) z kontrastem lub rezonansie magnetycznym (MRI). Obecność przerzutów wyłącznie do regionalnych węzłów chłonnych (N1, poniżej rozwidlenia aorty) stanowiło kryterium wykluczenia. W opinii badacza kwalifikujący się pacjenci musieli być kandydatami do terapii DOC i ADT. Wykluczano pacjentów wcześniej leczonych ADT przez okres dłuższy niż 12 tyg., chemioterapią, immunoterapią lub radioterapią w okresie 2 tyg. przed randomizacją.

W badaniu ARASENS w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup, w której otrzymywali DAR w dawce 600 mg BID (grupa badana) lub PLC (grupa kontrolna). Niezależnie od wyniku randomizacji, wszyscy chorzy otrzymywali ADT (agonistą lub antagonistą LHRH) lub przeszli orchidektomię w ciągu 12 tyg. przed randomizacją. Ponadto u wszystkich chorych w ciągu 6 tyg. od randomizacji rozpoczęto leczenie 6 cyklami DOC (w dawce 75 mg/m2 p.c./ cykl co 21 dni) w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem według uznania lekarza. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (*Interactive Response System*) ze stratyfikacją w zależności od lokalizacji przerzutów, tj. przerzuty wyłącznie w pozaregionalnych węzłach chłonnych (stadium M1a), przerzuty do kości (M1b) lub przerzuty trzewne (M1c) oraz w zależności od wyjściowego stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP powyżej lub poniżej górnej granicy normy). W badaniu uczestniczyło 1305 pacjentów, w tym 651 osób zostało przydzielonych do grupy DAR, a 654 pacjentów do grupy PLC. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: czas do progresji do stadium oporności na kastrację, czas do progresji bólu, przeżycie wolne od objawowego zdarzenia kostnego, czas do pierwszego objawowego

zdarzenia kostnego, czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą, czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 tyg. Oceniano ponadto profil bezpieczeństwa obu schematów terapeutycznych. Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi (*superiority*) DAR względem PLC. Drugorzędowe punkty końcowe testowano z zastosowaniem procedury hierarchicznej. W momencie stwierdzenia braku istotności statystycznej dla danego punktu końcowego, kolejne w hierarchii punkty końcowe traktowano jako eksploracyjne. Punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Profil bezpieczeństwa analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i byli oceniani w grupie zgodnie z faktycznie przyjętą interwencją. Mediana okresu obserwacji (data odcięcia: 25.10.2021 r.) dla analizy OS wynosiła 43,7 mies. w grupie DAR i 42,4 mies. w grupie PLC. Mediana czasu leczenia w grupie DAR wynosiła 41,0 mies., zaś w grupie PLC 16,7 mies.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego (RoB2) oceniono jako niskie. Szczegółową charakterystykę badania wraz z ocena wiarygodności przedstawiono w aneksie (Aneks D.1 i E.1).

3.2. Badania dla porównania pośredniego DAR + DOC + ADT względem komparatorów

3.2.1. Charakterystyka badań – analiza homogeniczności

3.2.1.1. PROJEKT BADANIA

Wszystkie włączone badania stanowiły wieloośrodkowe randomizowane próby klinicznie. W trzech badaniach zastosowano podwójne zaślepienie (ARASENS, ARCHES, LATITUDE), pozostałe próby kliniczne nie były zaślepione. Sześć prac to badania kliniczne III fazy, jedynie projekt STAMPEDE był próbą kliniczną II i III fazy. Mediana okresu obserwacji wynosiła od 193,8 tyg. w badaniu ARCHES do 364,5 tyg. w badaniu GETUG-AFU 15 (Tabela 5). Ryzyko błędu wg narzędzia RoBv2 oceniono na niskie w dwóch pracach – ARASENS i GETUG-AFU 15. W pozostałych stwierdzono pewne ograniczenia. Szczegółową ocenę wiarygodności wraz z uzasadnieniem oceny przedstawiono w aneksie (Aneks E.2).

Tabela 5.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – projekt badania

Akronim	N	Zaślepienie	Faza	Populacja	Interwencja	Komparator	Mediana FU [tyg.]	Ryzyko błędu (RoBv2)
ARASENS [16–21]	1305	TAK, podwójne	III	Pacjenci z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego	DAR + DOC + ADT	PLC + DOC + ADT	303	niskie
ARCHES [22, 23]	1150	TAK, podwójne	III	Pacjenci z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego	ENZ + ADT	PLC + ADT	193,8	pewne zastrzeżenia
CHAARTED [24–26]	790	NIE	III	Pacjenci z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego	DOC + ADT	ADT	233,3	pewne zastrzeżenia
GETUG-AFU 15 [27, 28]	385	NIE	III	Pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, niepoddani kastracji chirurgicznej	DOC + ADT	ADT	364,5	niskie
LATITUDE [29, 30]	1199	TAK, podwójne	III	Pacjenci z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	ABI + ADT	PLC + ADT	225	pewne zastrzeżenia
PEACE-1 [31]	1173	NIE	III	Pacjenci z nowo rozpoznanym, przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	ABI + DOC + ADT (±RTH)	DOC + ADT (±RTH)	229,4	pewne zastrzeżenia
STAMPEDE 2 [32–35]	2962	NIE	II/III	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego	ABI + ADT	ADT	339,8	pewne zastrzeżenia
STAMPEDE 3 [32–35]					DOC + ADT	ADT		
STAMPEDE 4 [32–35]					ABI + ADT	DOC + ADT		

FU (ang. *follow-up*) – okres od momentu zakończenia okresu interwencji do ostatniej obserwacji pacjenta w badaniu klinicznym

3.2.1.2. POPULACJA

W większości badań włączonych do NMA uczestniczyli pacjenci z mHSPC – zarówno nowo zdiagnozowani, jak i leczeni uprzednio przeciwnowotworowo. Jedynie w badaniu PEACE-1 uczestniczyli wyłącznie pacjenci z nowo rozpoznanym mHSPC, a więc pacjenci z obecnością przerzutów już w chwili rozpoznania raka gruczołu krokowego. Z kolei badanie STAMPEDE uwzględniało populację mieszaną, zarówno pacjentów z przerzutami, jak i bez przerzutów (Tabela 6). W niniejszej analizie w pierwszej kolejności uwzględniono wyniki dla podgrupy z mHSPC, a jeśli nie były dostępne prezentowano wyniki całej populacji.

Wszystkie badania uwzględniały populację dorosłych mężczyzn (mediana wieku od 63 do 70 lat). W większości badań uczestniczyli pacjenci w stopniu sprawności wg ECOG 0–1, natomiast w 3 pracach (CHAARTED, LATITUDE i STAMPEDE) dopuszczano kwalifikację również pacjentów o sprawności w stopniu 2 wg ECOG, przy czym stanowili oni nieznaczny odsetek populacji. W badaniu ARASENS oraz w większości badań dla komparatorów odsetek pacjentów w stopniu sprawności 0 wg ECOG mieścił się w przedziale od 60% do 80%. Nieco niższy odsetek pacjentów w lepszym stanie zdrowia (0 wg ECOG) odnotowano w badaniu LATITUDE, a wyższy w badaniu GETUG-FU 15 (92,7%). Podobna sytuacja dotyczyła odsetka pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami, według kryteriów CHAARTED, który w badaniu ARASENS oraz w większości badań dla komparatorów mieścił się w przedziale od 60% do 80%, natomiast znacznie niższy (<50%) był tylko w badaniach STAMPEDE-3 oraz GETUG-FU 15 (Tabela 7).

W poszczególnych badaniach pacjenci mogli być uprzednio leczeni innymi terapiami przeciwnowotworowymi, w tym DOC, ADT, operacyjnie, chemioterapią, terapią hormonalną (w ramach leczenia adjuwantowego) lub RTH (Tabela 6). Wcześniejsza terapia DOC dopuszczana była u pacjentów z badania ARCHES, pod warunkiem, że nie wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia DOC. W badaniu tym uprzednie leczenie DOC stosowało jednak niespełna 18% chorych. Co więcej, wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w populacji ogólnej badania ARCHES oraz w podgrupie nieleczonej wcześniej DOC były zbliżone, dlatego w analizie NMA uwzględniono wartości HR uzyskane w całej populacji badania ARCHES.

Tabela 6.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – kryteria włączenia i wykluczenia

Akronim	Wiek	Stan sprawności wg ECOG	Przerzuty[a]	Dozwolone wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe	Podsumowanie ze względu na wcześniej stosowane terapie	Potwierdzony gruczolakorak stercza
ARASENS [16–21]	≥18 r.ż.	0–1	TAK	U części pacjentów stosowano ADT (agonista lub antagonista LHRH lub orchidektomia) ± antyandrogeny pierwszej generacji, w czasie ≤12 tyg. przed randomizacją.	Badanie referencyjne	TAK
ARCHES [22, 23]	dorośli	0–1	TAK	U części pacjentów stosowano ADT przez okres ≤3 mies. i do 6 cykli DOC.	Różnica: 17,8% pacjentów stosowało uprzednio DOC	TAK
CHAARTED [24–26]	≥18 r.ż.	0–2	TAK	U części pacjentów stosowano ADT adiuwantowo lub neoadiuwantowo przez okres ≤24 mies., warunkiem było zakończenie przyjmowania ADT co najmniej 12 mies. przed rozpoczęciem badania. Stosowanie CTH nie było dozwolone.	Podobnie jak w badaniu referencyjnym	-
GETUG-AFU 15 [27, 28]	≥18 r.ż.	0–2	TAK	Stosowanie CTH w przerzutowym stadium choroby nie było dozwolone. Terapia ADT w przerzutowym stadium choroby rozpoczynano nie wcześniej niż 2 mies. przed włączeniem do badania. U części pacjentów stosowano uprzednio CTH i/lub ADT w nieprzerzutowym stadium choroby, pod warunkiem zaprzestania terapii 12 mies. przed włączeniem do badania i braku przerzutów ani zwiększenia stężenia PSA w ciągu wspomnianego 12-mies. okresu.	Różnica: 1% pacjentów stosowało uprzednio CTH	TAK
LATITUDE [29, 30]	≥18 r.ż.	0–2	TAK	Stosowanie CTH, RTH oraz leczenie chirurgiczne raka nie było dozwolone. U części pacjentów stosowano ADT w czasie ≤3 mies.	Podobnie jak w badaniu referencyjnym	-
PEACE-1 [31]	18–80 r.ż.	0–1	TAK	U części pacjentów stosowano ADT w czasie ≤3 mies. przed randomizacją.	Podobnie jak w badaniu referencyjnym	TAK
STAMPEDE [32–35]	0–120 r.ż.	-	TAK/NIE	U części pacjentów stosowano ADT przez okres ≤12 mies., warunkiem było zakończenie przyjmowania ADT co najmniej 12 mies. przed rozpoczęciem badania. Dopuszczono RTH i leczenie chirurgiczne raka, natomiast terapia systemowa nie była dozwolona.	Podobnie jak w badaniu referencyjnym, różnica w czasie trwania dozwolonej terapii.	TAK

a) Udokumentowane zmiany przerzutowe, wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej, badaniu radiograficznym lub magnetycznym rezonansie jądrowym.

Tabela 7.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – populacja

Akronim	Interwencja	N	Wiek [lata], mediana (zakres)	Wynik w skali Gleasona[a], n (%)		Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)	Stan sprawności wg ECOG/WHO, n (%)			Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)			Obciążenie przerzutami, n (%)	
				<8	≥8		0	1	2	T0–T2	T3	T4	wysokie	niskie
ARASENS [16–21]	DAR + DOC + ADT	651	67 (41–89)	122 (18,7)	505 (77,6)	30,3 (0–9 219)	466 (71,6)	185 (28,4)	-	45 (6,9)	36 (5,5)	563 (86,5)	497 (76,3)	154 (23,7)
	PLC + DOC + ADT	654	67 (42–86)	118 (18,0)	516 (78,9)	24,2 (0–11 947)	462 (70,6)	190 (29,1)	-	30 (4,5)	38 (5,8)	580 (88,7)	508 (77,7	146 (22,3)
ARCHES [22, 23]	PLC + ADT	576	70 (42–92)	187 (32,5)	373 (64,8)	5,1 (0–19 000,0)	443 (76,9)	133 (23,1)	-	bd	bd	bd	373 (64,8)	203 (35,2)
	ENZ + ADT	574	70 (46–92)	171 (29,8)	386 (62,7)	5,4 (0–4 823,5)	448 (78,0)	125 (21,8)	-	bd	bd	bd	354 (61,7)	220 (38,3)
CHAARTED [24–26]	ADT	393	63 (39–91)	104 (26,5)	243 (61,8)	bd	272 (69,4)	115 (29,3)	5 (1,3)[b]	bd	bd	bd	249 (62,6)	143 (36,4)
	DOC + ADT	397	64 (36–88)	117 (29,5)	241 (60,7)	bd	277 (69,8)	114 (28,7)	6 (1,5)	bd	bd	bd	263 (66,2)	134 (33,8)
GETUG-AFU 15 [27, 28]	ADT	193	64 (58–70)[c]	78 (40,4)	113 (58,5)	25,8 (5,0–126,9)[c]	176 (91,2)	7 (4)		bd	bd	bd	91 (47)	102 (53)
	DOC + ADT	192	63 (57–68)[c]	84 (43,8)	103 (53,6)	26,7 (5,0–106,2)[c]	181 (94,3)	2 (1)		bd	bd	bd	92 (48)	100 (52)
LATITUDE [29, 30]	ABI + ADT	597	68 (38–89)	13 (2,2)	584 (97,8)	bd	326 (54,6)	245 (41,0)	26 (4,4)	bd	bd	bd	487 (81,6)	110 (18,4)
	PLC + ADT	602	67 (33–92)	16 (2,7)	586 (97,3)	bd	331 (55,0)	255 (42,4)	16 (2,7)	bd	bd	bd	468 (77,7)	133 (22,1)
PEACE-1 [31]	ABI + DOC + ADT	355	66 (37–85)	79 (23)	270 (77)	14 (2–59)[c]	250 (70)	105 (30)		74 (21)	167 (49)	68 (20)	224 (63)	131 (37)
	DOC + ADT	355	66 (44–84)	71 (20)	276 (80)	12 (3–60)[c]	246 (69)	109 (31)		58 (16)	189 (55)	65 (19)	232 (65)	123 (35)
STAMPEDE 2 [32, 33]	ABI + ADT	501	67 (42–85)	221 (23)[d]	715 (74)[d]	96,3 (0,1–21460)	745 (78)[d]	215 (22)[d]		bd	bd	bd	bd	bd
	ADT	502	67 (39–84)	223 (23)[d]	721 (75)[d]	97,2 (0,6–10530)	744 (78)[d]	213 (22)[d]		bd	bd	bd	bd	bd

Akronim	Interwencja	N	Wiek [lata], mediana (zakres)	Wynik w skali Gleasona[a], n (%)		Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)	Stan sprawności wg ECOG/WHO, n (%)			Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)			Obciążenie przerzutami, n (%)	
				<8	≥8		0	1	2	T0–T2	T3	T4	wysokie	niskie
STAMPEDE 3 [34]	DOC + ADT	362	65 (60–70)[c]	65 (18)	253 (70)	97 (40,5–340)[c]	270 (75)	92 (25)		52 (14)	197 (54)	82 (23)	148 (41)	124 (41)
	ADT	724	65 (60–71)[c]	158 (22)	480 (66)	102,5 (32,8–354)[c]	521 (72)	203 (28)		90 (12)	404 (56)	163 (23)	320 (44)	238 (44)
STAMPEDE 4 [35]	ABI + ADT	227	bd	91 (25)[e]	276 (75)[e]	55 (20–194)[ae]	300 (80)[e]	77 (20)[e]		36 (10)[e]	249 (66)[e]	68 (18)[e]	bd	bd
	DOC + ADT	115	bd	35 (19)[e]	153 (81)[e]	58 (29–162)[ae]	149 (79)[e]	40 (21)[e]		24 (13)[e]	123 (65)[e]	39 (20)[e]	bd	bd

a) Skala Gleasona do oceny zróżnicowania nowotworu od 2 do 10, gdzie wyższe wartości wskazują na bardziej agresywny przebieg raka gruczołu krokowego oraz gorsze rokowanie; b) U jednego pacjenta nieznany stan sprawności wg ECOG; c) (IQR); d) Dostępne dane dla 957 pacjentów leczonych ADT oraz 960 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem; e) Dostępne dane dla 377 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem oraz 189 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z DOC i prednizolonem.

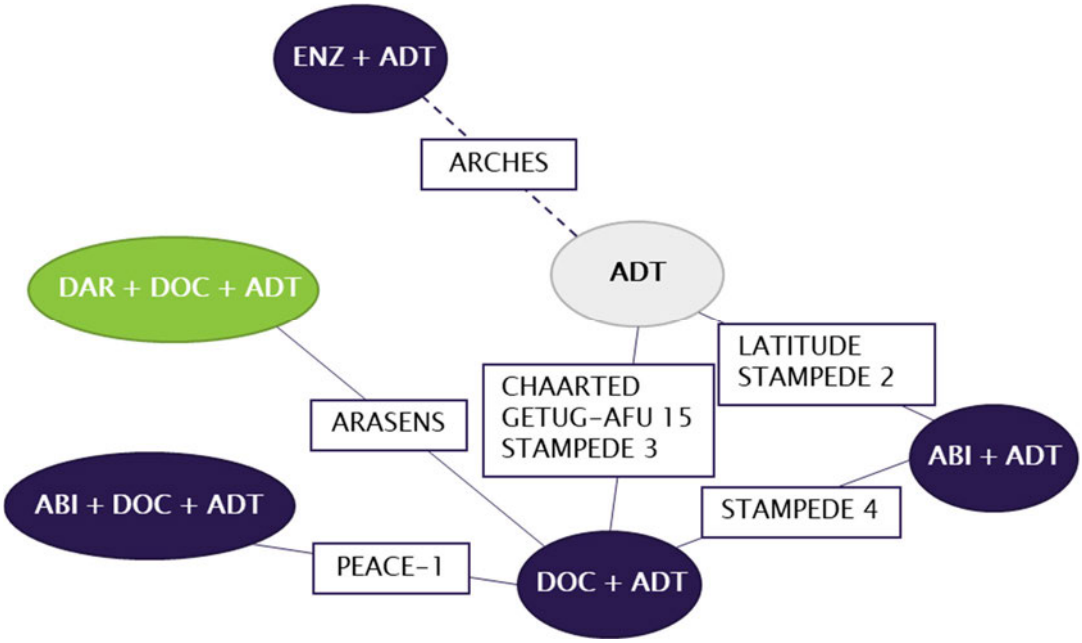
3.2.1.3. SCHEMAT LECZENIA

Włączone do analizy badania uwzględniały następujące schematy leczenia:

- DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT (+PLC) – badanie ARASENS;
- ABI + DOC + ADT vs DOC + ADT – badanie PEACE-1;
- ABI + ADT vs ADT (±PLC) – badania LATITUDE i STAMPEDE-2;
- ABI + ADT vs DOC + ADT – badanie STAMPEDE-4;
- DOC + ADT vs ADT – badania CHAARTED, GETUG-AFU 15 i STAMPEDE-3;
- ENZ + ADT vs ADT (+PLC) – badanie ARCHES.

Badania pozwoliły na stworzenie sieci połączeń, której schemat przedstawiono poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat obrazujący sieć połączeń utworzoną na podstawie dostępnych badań dla DAR i komparatorów



Dawkowanie DAR, w badaniu ARASENS wynosiło 600 mg BID. ABI w badaniach LATITUDE, PEACE-1, STAMPEDE-2 i STAMPEDE-4 stosowany był w dawce 1000 mg QD w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem zgodnie z zaleceniami z ChPL. ENZ w badaniu ARCHES przyjmowany był w dawce 160 mg QD (Tabela 8).

DOC w badaniach, w których był uwzględniony w schemacie leczenia, przyjmowany był dożylnie w dawce 75 mg/m^2 p.c. co 21 dni przez maksymalnie 6 cykli. Jedynie w pracy GETUG-AFU 15 DOC mógł być podawany do maksymalnie 9 cykli leczenia. W badaniu ARASENS, pacjenci leczeni DOC mogli dodatkowo otrzymywać terapię prednizonem lub prednizolonem według uznania lekarza. Również w pracach STAMPEDE, DOC był stosowany w połączeniu z doustnym leczeniem prednizonem lub prednizolonem (Tabela 8).

Terapia ADT we wszystkich pracach obejmowała analogi LHRH lub obustronną orchidektomię. Terapia hormonalna mogła być rozpoczynana przed badaniem, jednak w okresie nie wcześniej niż 3 mies. (ARASENS, ARCHES, LATITUDE, PEACE-1, STAMPEDE), 2 mies. (GETUG-AFU 15) lub 4 mies. (w badaniu CHAARTED) oraz pod warunkiem, że w jej trakcie nie wystąpiła progresja choroby (Tabela 8).

Badanie PEACE-1 oceniało schemat ABI + DOC + ADT względem DOC + ADT, w połączeniu lub bez RTH (badanie 4-ramienne). Niemniej w publikacji przedstawiono wyniki niezależnie od stosowania RTH (tj. wyłącznie dla porównania pomiędzy ABI + DOC + ADT vs DOC + ADT), gdyż nie zaobserwowano interakcji pomiędzy ABI i RTH, przez co zastosowanie RTH u części pacjentów nie powinno mieć wpływu na oszacowanie względnego efektu leczenia (Tabela 8).

Trzy badania – ARASENS, ARCHES i LATITUDE – stanowiły podwójnie zaślepione próby kliniczne, w których w grupach kontrolnych pacjenci otrzymywali PLC odpowiadające ocenianej w danym badaniu interwencji. Po uzyskaniu korzystnych wyników w grupach interwencji dla pierwszej analizy śródokresowej, badania ARCHES i LATITUDE odślepiono oraz dopuszczono zmianę terapii w grupie otrzymującej PLC na interwencję badaną (Tabela 8).

Tabela 8.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia

Akronim	Interwencja	N	Sposób podania
ARASENS [16–21]	DAR + DOC + ADT	651	**DAR:** p.o. w dawce 600 mg BID **DOC:** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni do 6 cykli (± prednizon lub prednizolon) **ADT:** agonista / antagonista LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją
	PLC + DOC + ADT	654	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni do 6 cykli (± prednizon lub prednizolon) **ADT:** agonista / antagonista LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją
ARCHES [22, 23]	PLC + ADT	576	**ADT:** dwustronna orchidektomia lub agonista / antagonista LHRH p.o. QD
	ENZ + ADT	574	**ENZ:** p.o. w dawce 160 mg QD **ADT:** dwustronna orchidektomia lub agonista / antagonista LHRH p.o. QD
CHAARTED [24–26]	ADT	393	**ADT:** analogi LHRH lub dwustronna orchidektomia
	DOC + ADT	397	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni (6 cykli) **ADT:** analogi LHRH lub dwustronna orchidektomia
GETUG-AFU 15 [27, 28]	ADT	193	**ADT:** analogi LHRH lub orchidektomia ± niesteroidowe antyandrogeny
	DOC + ADT	192	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni do 9 cykli **ADT:** analogi LHRH lub orchidektomia ± niesteroidowe antyandrogeny
LATITUDE [29, 30]	ABI + ADT	597	**ABI:** p.o. w dawce 1000 mg QD + prednizon: p.o. w dawce 5 mg QD **ADT:** agonista LHRH p.o. QD lub dwustronna orchidektomia
	ADT	602	**ADT:** agonista LHRH p.o. QD lub dwustronna orchidektomia
PEACE-1 [31]	ABI + DOC + ADT (±RTH)	355	**ABI:** p.o. w dawce 1000 mg QD + prednizon 5 mg BID **DOC:** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni (6 cykli)

Akronim	Interwencja	N	Sposób podania
			ADT: agonista / antagonista LHRH lub dwustronna orchidektomia **RTH** 74 Gy (37 frakcji) przez 7–8 tyg. – terapię należało rozpocząć po ≥3 tyg. od zakończenia leczenia DOC (nie później niż po 8 tyg. od zakończenia leczenia DOC)
	DOC + ADT (±RTH)	355	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m^2 co 21 dni (6 cykli) **ADT:** agonista / antagonista LHRH lub dwustronna orchidektomia **RTH** 74 Gy (37 frakcji) przez 7–8 tyg. – terapię należało rozpocząć po ≥3 tyg. od zakończenia leczenia DOC (nie później niż po 8 tyg. od zakończenia leczenia DOC)
STAMPEDE 2 [32, 33]	ABI + ADT	501	**ABI:** p.o. w dawce 1000 mg QD + prednizon / prednizolon: w dawce 5 mg BID **ADT:** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia
	ADT	502	**ADT:** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia
STAMPEDE 3 [34]	DOC + ADT	362	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m^2 co 21 dni (6 cykli) + prednizolon 5 mg BID **ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia
	ADT	724	**ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia
STAMPEDE 4 [35]	ABI + ADT	227	**ABI:** p.o. w dawce 1000 mg QD + prednizon / prednizolon 5 mg BID **ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia
	DOC + ADT	115	**DOC:** IV w dawce 75 mg/m^2 co 21 dni (6 cykli) + prednizon / prednizolon 5 mg BID **ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia

BID (łac. *bis in die*) – dwa razy dziennie; QD (łac. łac. *quaque die*) – raz dziennie

3.2.1.4. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Metaanalizę sieciową przeprowadzono dla punktów końcowych związanych z przeżyciem (OS i PFS).

Przeżycie całkowite

Sposób definiowania OS nie różnił się pomiędzy włączonymi badaniami. W dwóch spośród uwzględnionych badań (ARCHES oraz LATITUDE), dopuszczono zmianę interwencji stosowanej w grupie otrzymującej PLC na interwencję badaną. Jednocześnie w obu pracach dla OS raportowano wyniki HR z dostosowaniem do zmiany *cross-over*, HR bez dostosowania oraz HR dla OS sprzed *cross-over*. W NMA uwzględniono wyniki HR dla OS bez dostosowania, ponieważ dostosowywanie ze względu na *cross-over,* obarczone jest niepewnością oraz rozbieżnościami w stosunku do pozostałych badań w zakresie stosowanych metod. Podejście to jest zgodne z zaleceniami Komitetu oceniającego w analizie NICE TA74155, który uznał analizę dla OS nieskorygowanego o *cross-over* jako odpowiednią, lepiej odzwierciedlająca praktykę kliniczną.

Przeżycie wolne od progresji

Definicje przeżycia wolnego od progresji różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami. W badaniu ARASENS, w ramach oceny przeżycia wolnego od progresji, uwzględniono zgon lub progresję do stadium CRPC, która obejmowała progresję PSA lub progresję radiologiczną. Spośród badań dla komparatorów, najbardziej zbliżoną do ARASENS definicję zastosowano w badaniach STAMPEDE, gdzie uwzględniano progresję PSA, progresję radiologiczną lub zgon. W NMA wykorzystano wyniki PFS o jak najbardziej zbliżonej definicji do definicji z badania ARASENS. W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono definicje wykorzystane do obliczeń w ramach podstawowej analizy PFS.

Jednocześnie w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w analizie podstawowej przeprowadzono analizę alternatywną, w której uwzględniono wynik dla TTP, tj. czasu do progresji do CRPC (bez uwzględniania zgonu) z badania ARASENS oraz możliwie najbardziej zbliżone definicje z badań dla komparatorów. Definicje wykorzystane do obliczeń w ramach analizy TTP zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 9.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje PFS (scenariusz podstawowy)

Akronim	Definicja PFS (scenariusz podstawowy)	Progresja PSA	Progresja kliniczna	Progresja radiologiczna	Zgon
ARASENS [16–21]	**CROD:** czas do progresji do CRPC lub zgonu. Definiowany jako czas do progresji PSA przy stężeniu testosteronu <0,5 ng/ml, lub czas do progresji stwierdzonej poprzez wykrycie w badaniach obrazowych przerzutów do tkanek miękkich / trzewnych lub przerzutów do kości lub wystąpienie zgonu.	+		+	+
ARCHES [22, 23]	**rPFS:** definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego obiektywnego stwierdzenia progresji w oparciu o wyniki badań obrazowych lub wystąpienia zgonu do 24 tyg. po zaprzestaniu przyjmowania interwencji w ramach badania. Progresję choroby w badaniach obrazowych stwierdzano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub przy pojawieniu się ≥2 nowych zmian przerzutowych w scyntygrafii kości w porównaniu do baseline lub 13 tyg. zgodnie z kryteriami PCWG2 w ocenie niezależnego komitetu lub wystąpienie zgonu.			+	+
CHAARTED [24–26]	**Czas do progresji klinicznej:** definiowano jako czas od randomizacji do klinicznej progresji choroby, tj. zwiększenie liczby objawowych przerzutów w kościach, progresja zgodnie z kryteriami RECIST lub pogorszenie stanu pacjenta związane z chorobą nowotworową w ocenie badacza.		+	+	
GETUG-AFU 15 [27, 28]	**rPFS:** u pacjentów z mierzalnymi zmianami, definiowano jako progresję choroby w badaniach obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST 1.0. U pacjentów ze zmianami umiejscowionymi wyłącznie w kościach progresję stwierdzano gdy pojawiła się ≥1 nowa zmiana przerzutowa w scyntygrafii kości. W definicji uwzględniano również zgon.			+	+
LATITUDE [29, 30]	**rPFS:** definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w oparciu o wyniki badań obrazowych lub wystąpienia zgonu. Progresję choroby w badaniach obrazowych stwierdzano w scyntygrafii kości, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami PCWG2, definiowano jako ≥2 nowe zmiany w scyntygrafii kości lub przerzuty trzewne na podstawie wyników tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu jądrowego (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, stwierdzenie progresji wymaga zwiększenia o 20% sumy średnic wszystkich zmian i minimalnego całkowitego zwiększenia o 5 mm sumy, w porównaniu do najmniejszej sumy średnic (nadir).			+	+
PEACE-1 [31]	**rPFS:** definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w oparciu o wyniki badań obrazowych lub wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.			+	+
STAMPEDE [32–35]	**FFS:** definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia jednego z: progresji biochemicznej, progresji miejscowej, do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub wystąpienie zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.[a]	+		+	+

CROD – czas do progresji do CRPC lub zgonu; rPFS – przeżycie wolne od progresji radiologicznej; FFS – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia;
a) Ocenę PFS na podstawie wyników badań biochemicznych przeprowadzano w oparciu o oznaczenia stężenia PSA. rPFS oceniano na podstawie obecności przerzutów odległych w badaniach obrazowych.

Tabela 10.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje TTP (scenariusz alternatywny)

Akronim	Definicja TTP (scenariusz alternatywny)	Progresja PSA	Progresja kliniczna	Progresja radiologiczna	Zgon
ARASENS [16–21]	**Czas do progresji do CRPC:** definiowany jako czas do progresji PSA przy stężeniu testosteronu <0,5 ng/ml, lub czas do progresji stwierdzonej poprzez wykrycie w badaniach obrazowych przerzutów trzewnych lub przerzutów do kości (niezależnie od kolejności wystąpienia).	+		+	
ARCHES [22, 23]	**Czas do progresji do CRPC:** definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia wskazującego na wystąpienie oporności na kastrację, tj. przy stężeniu testosteronu <0,5 ng/ml potwierdzenie jednego ze zdarzeń: progresja w oparciu o wyniki badań obrazowych lub progresja PSA lub objawowe zdarzenie kostne (niezależnie od kolejności wystąpienia).	+		+	
CHAARTED [24–26]	**Czas do progresji do CRPC:** definiowany jako czas od randomizacji do progresji PSA lub progresji klinicznej (niezależnie od kolejności wystąpienia).	+	+	+	
GETUG-AFU 15 [27, 28]	**bPFS:** definiowany jako czas do progresji PSA lub progresji klinicznej lub zgonu.		+	+	+
LATITUDE [29, 30]	**Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciw nowotworowi gruczołu krokowego:** w tym terapii hormonalnej, CTH, leczenia chirurgicznego lub RTH. Rozpoczęcie kolejnej terapii było dopuszczone w ramach badania w sytuacji potwierdzenia progresji w badaniach obrazowych przez badaczy. Podobnie jak w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, kolejną terapię rozpoczynano jedynie po weryfikacji wielu parametrów do oceny progresji do CRPC.[a]			+	
PEACE-1 [31]	**bPFS:** definiowany jako czas do wystąpienia progresji w tym progresji PSA lub zgonu.	+		+	+
STAMPEDE [32–35]	**FFS:** definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia jednego z: progresji biochemicznej, progresji miejscowej, do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub wystąpienie zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.[a]	+		+	+

a) rPFS oceniano na podstawie obecności przerzutów odległych w badaniach obrazowych.

3.2.1.5. PODSUMOWANIE

W odniesieniu do populacji poszczególnych badań stwierdzono znacznego stopnia homogeniczność w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów pod względem wieku, wyniku ECOG, wyniku w skali Gleasona i poziomu PSA. Analiza w podgrupach w badaniu ARASENS nie wykazała, aby wiek, wynik ECOG, wynik w skali Gleasona, poziom PSA czy stopień zaawansowania raka gruczołu krokowego były modyfikatorami efektu leczenia dla OS (brak istotnej statystycznie interakcji). Dlatego też pewne rozbieżności obserwowane m.in. w zakresie stopnia obciążenia chorobą pacjentów poszczególnych badań nie powinny mieć wpływu na względne efekty dotyczące skuteczności ocenianej interwencji i komparatorów.

W większości badania były jednorodne w zakresie stosowanych schematów leczenia. Wyjątek stanowi praca PEACE-1, w której połowa pacjentów w grupie badanej i grupie komparatora otrzymywała leczenie RTH, przy czym nie stwierdzono interakcji pomiędzy ABI i RTH, stąd uwzględnienie RTH w schemacie nie powinno mieć wpływu na oszacowania względnego efektu leczenia. Co więcej, u pacjentów z badania ARASENS, zgodnie z protokołem, również dopuszczano zastosowanie paliatywnej RTH w ramach standardowego postępowania terapeutycznego.

Biorąc pod uwagę projekt poszczególnych badań, charakterystykę wyjściową pacjentów oraz uwzględnione schematy leczenia przeprowadzenie metaanalizy sieciowej wyników dotyczących skuteczności, z uwzględnieniem analizowanych badań, uznano za zasadne. Obserwowano natomiast istotne różnice w zakresie zastosowanych w poszczególnych badaniach definicji PFS. Z tego względu w NMA przyjęto dwa scenariusze:

1. Scenariusz podstawowy – uwzględniono definicję PFS z badania ARASENS, w którym oceniano czas do progresji do stadium CRPC lub zgonu, oraz wybrano najlepiej odpowiadające tej definicji wyniki dla progresji choroby z pozostałych badań włączonych do analizy;
4. Scenariusz alternatywny – uwzględniono definicję TTP z badania ARASENS, w którym oceniano czas do progresji do stadium CRPC, oraz wybrano najlepiej odpowiadające tej definicji wyniki dla progresji choroby z pozostałych badań włączonych do analizy.

Jednocześnie uznano, że NMA nie będzie odpowiednia do porównania względnego bezpieczeństwa ocenianej interwencji (DAR + DOC + ADT) względem komparatorów, dla których niedostępne były dane z porównania bezpośredniego, tj. ABI + ADT, ABI + ADT + DOC i ENZ + ADT. Zastosowane w badaniach schematy terapeutyczne różniły się bowiem znacząco toksycznością zależną od DOC, dodatkowo w niektórych badaniach w ramach schematu leczenia dopuszczano RTH. Z tego powodu, ograniczono się wyłącznie do tabelarycznego zestawienia wyników bezpieczeństwa uzyskanych w poszczególnych badaniach.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednie DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT

5.1.1. Skuteczność

5.1.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

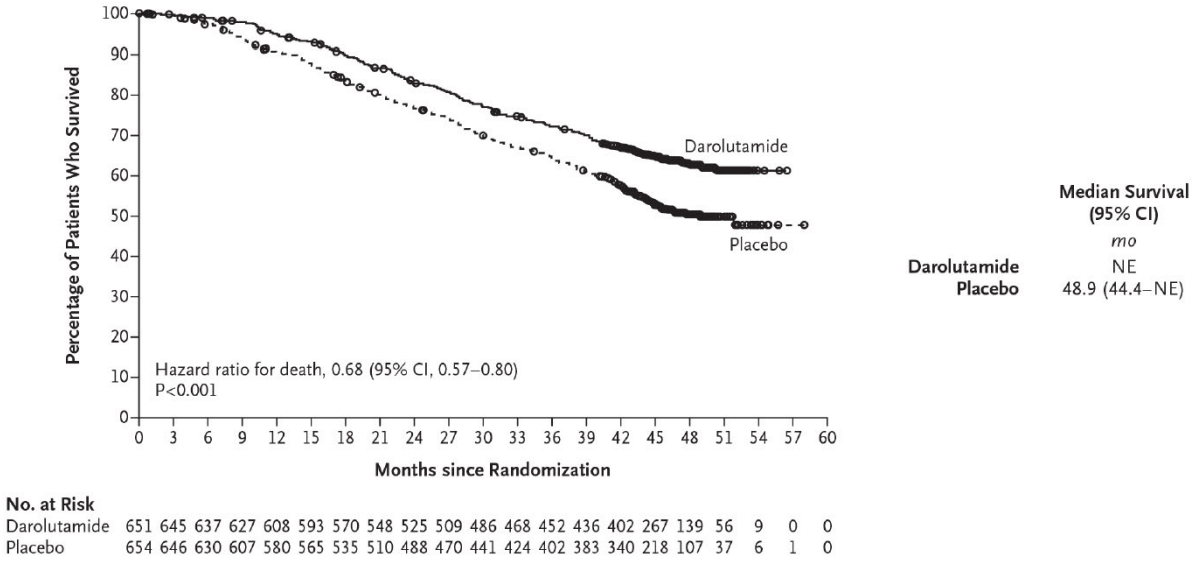
W badaniu ARASENS, w analizowanym okresie obserwacji (mediana 43,7 mies.), stosowanie DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT w terapii pacjentów z mHSPC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia OS. Mediana przeżycia całkowitego w grupie DAR nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC wyniosła 48,9 mies. (Tabela 11, Rysunek 6).

Tabela 11.
OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
OS [mies.]	651	NR [NR; NR][a]	654[b]	48,9 [44,4; NR][a]	**0,675 [0,568; 0,801]**	<0,0001[c]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + DOC + ADT; NR – nieosiągnięta
a) Mediana okresu obserwacji wyniosła 43,7 mies. w grupie leczonej DAR + DOC + ADT oraz 42,4 mies. w grupie otrzymującej PLC + DOC + ADT;
b) Jeden pacjent, który został zrandomizowany do grupy PLC w rzeczywistości był leczony DAR, w analizie ITT został uwzględniony w grupie PLC;
c) Jednostronna wartość p.

Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16]



ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania ARASENS dla OS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wybranych cech pacjentów, takich jak:

- umiejscowienie przerzutów,
- stężenie ALP (powyżej lub poniżej górnej granicy normy),
- wiek,
- pochodzenie etniczne lub rasa,
- obszar geograficzny,
- stężenie PSA,
- stopień sprawności wg ECOG,
- zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona,
- obecność przerzutów w momencie rozpoznania.

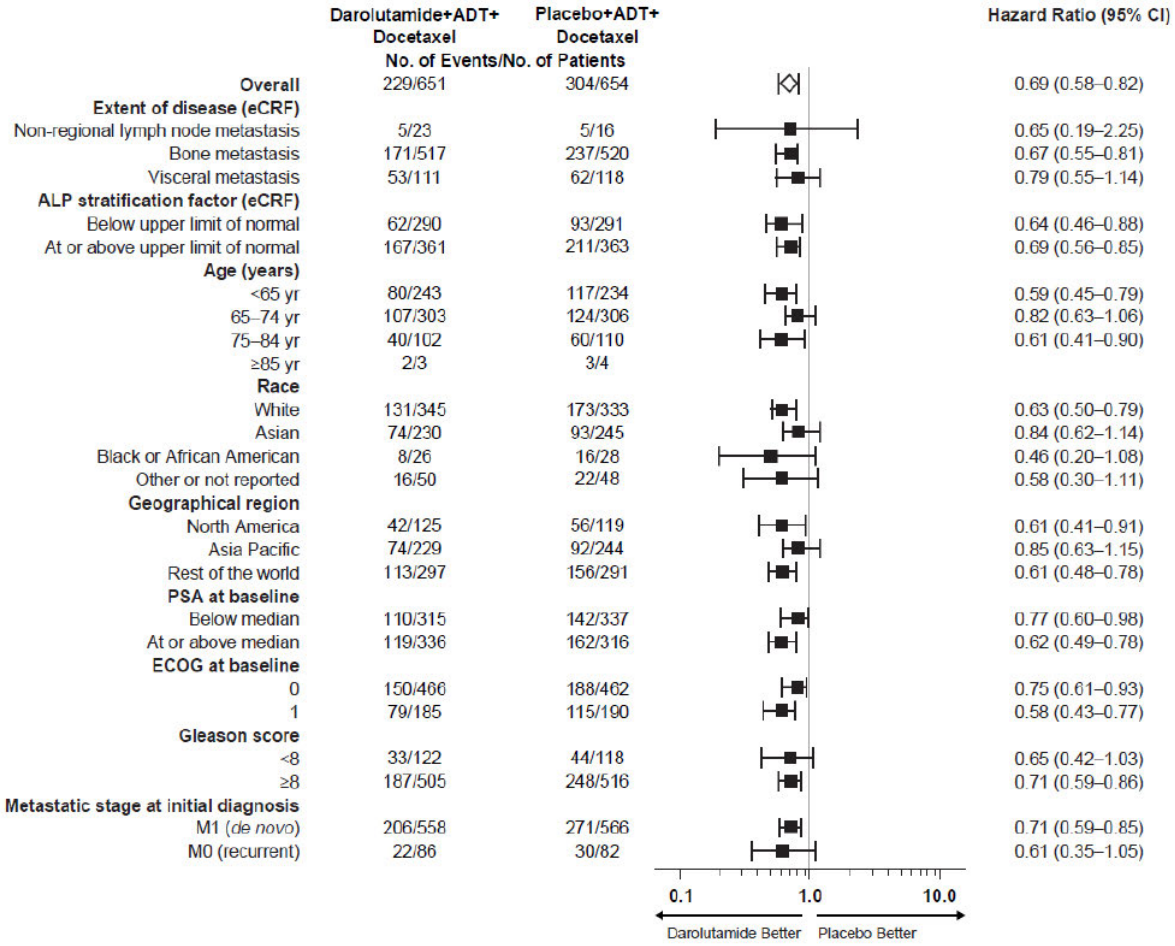
W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga DAR + DOC + ADT nad PLC + DOC + ADT dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych czynników (Tabela 12, Rysunek 7, Tabela 13).

Tabela 12.
OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – analiza w podgrupach (Smith 2022 [16], Parnis 2022 [20])

Podgrupa		DAR + DOC + ADT	PLC + DOC + ADT	DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]	p dla interacji[a]
Przerzuty	w poza-regionalnych węzłach chłonnych	5/23 (21,7)	5/16 (31,3)	0,65 [0,19; 2,25]	0,733
	w kościach	171/517 (33,1)	237/520 (45,6)	**0,67 [0,55; 0,81]**	
	trzewne	53/111 (47,7)	62/118 (52,5)	0,79 [0,55; 1,14]	
Stężenie ALP	<GGN	62/290 (21,4)	93/291 (32,0)	**0,64 [0,46; 0,88]**	0,699
	≥GGN	167/361 (46,3)	211/363 (58,1)	**0,69 [0,56; 0,85]**	
Wiek	<65 r.ż.	80/243 (32,9)	117/234 (50,0)	**0,59 [0,45; 0,79]**	0,199
	65–74 r.ż.	107/303 (35,3)	124/306 (40,5)	0,82 [0,63; 1,06]	
	75–84 r.ż.	40/102 (39,2)	60/110 (54,5)	**0,61 [0,41; 0,90]**	
	≥85 r.ż.	2/3	3/4	-	
Pochodzenie etniczne / rasa	biała	131/345 (38,0)	173/333 (52,0)	**0,63 [0,50; 0,79]**	0,346
	azjatycka	74/230 (32,2)	93/245 (38,0)	0,84 [0,62; 1,14]	
	czarna lub Afroamerykanie	8/26 (30,8)	16/28 (57,1)	0,46 [0,20; 1,08]	
	inne lub bd	16/50 (32,0)	22/48 (45,8)	0,58 [0,30; 1,11]	
Obszar geograficzny	Ameryka Płn.	42/125 (33,6)	56/119 (47,1)	**0,61 [0,41; 0,91]**	0,209
	Azja i Pacyfik	74/229 (32,3)	92/244 (37,7)	0,85 [0,63; 1,15]	
	inne[b]	113/297 (38,0)	156/291 (53,6)	**0,61 [0,48; 0,78]**	
Stężenie PSA	< mediany	110/315 (34,9)	142/337 (42,1)	**0,77 [0,60; 0,98]**	0,202
	≥ mediany	119/336 (35,4)	162/316 (51,3)	**0,62 [0,49; 0,78]**	
Stopień sprawności wg ECOG	0	150/466 (32,2)	188/462 (40,7)	**0,75 [0,61; 0,93]**	0,157
	1	79/185 (42,7)	115/190 (60,5)	**0,58 [0,43; 0,77]**	
Zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona	<8	33/122 (27,0)	44/118 (37,3)	0,65 [0,42; 1,03]	0,729
	≥8	187/505 (37,0)	248/516 (48,1)	**0,71 [0,59; 0,86]**	
Obecność przerzutów w momencie rozpoznania	M1 (de novo)	206/558 (36,9)	271/566 (47,9)	**0,71 [0,59; 0,85]**	0,603
	M0 (nawrót)	22/86 (25,6)	30/82 (36,6)	0,61 [0,35; 1,05]	
Przerzuty[c]	M1b, do kości i/lub w węzłach chłonnych	bd	bd	**0,66 [0,54; 0,80]**	0,507
	M1c, trzewne i/lub do kości lub węzłów chłonnych	bd	bd	0,76 [0,53; 1,10]	

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + DOC + ADT; GGN – górna granica normy;
a) Obliczenia własne; b) Belgia, Bułgaria, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Izrael, Brazylia, Meksyk, Australia; c) Podgrupa M1a z przerzutami tylko w węzłach chłonnych (nieregionalnych) stanowiła zaledwie 3% pacjentów i została pominięta w analizie podgrup.

Rysunek 7.
OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – analiza w podgrupach (Smith 2022 [16])



Ponadto przeprowadzono dodatkową analizę w podgrupach pacjentów wyodrębnionych w zależności od ryzyka obciążenia przerzutami zgodnie z kryteriami z badania CHAARTED (przerzuty trzewne i / lub ≥4 przerzuty do kości z ≥1 przerzutem poza obszarem kręgosłupa / miednicy) oraz w zależności od stopnia ryzyka choroby (spełnienie co najmniej 2 spośród wymienionych: wynik ≥8 w skali Gleasona, ≥3 przerzuty do kości, obecność mierzalnych przerzutów trzewnych).

Terapia DAR + DOC + ADT prowadziła do istotnego wydłużenia czasu przeżycia względem PLC + DOC + ADT w podgrupie o wysokim obciążeniu przerzutami oraz podgrupach wysokiego oraz niskiego ryzyka. Również w podgrupie o niskim obciążeniu przerzutami leczenie DAR przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, niemniej różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Należy jednak dodać, że podgrupa o niskim obciążeniu przerzutami była stosunkowo nieliczna, zatem mogła nie mieć wystarczającej mocy do osiągnięcia istotności statystycznej. Jednocześnie nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji >0,05).

Tabela 13.
OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – dodatkowa analiza w podgrupach (Hussain 2023 [19])

Analiza	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p dla interakcji[a]
OS [mies.]						
Podgrupa pacjentów o wysokim obciążeniu przerzutami[b]	497	NR [NR; NR]	508	42,4 [39,7; 46,0]	**0,69 [0,57; 0,82]**	0,957[c]
Podgrupa pacjentów o niskim obciążeniu przerzutami	154	NR [NR; NR]	146	NR [NR; NR]	0,68 [0,41; 1,13]	
Podgrupa pacjentów o wysokim ryzyku związanym z chorobą[d]	452	NR [NR; NR]	460	43,2 [40,0; 48,9]	**0,71 [0,58; 0,86]**	0,526
Podgrupa pacjentów o niskim ryzyku związanym z chorobą	199	NR [NR; NR]	194	NR [NR; NR]	**0,62 [0,42; 0,90]**	

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NR – nieosiągnięta
a) Obliczenia własne;
b) Wysokie obciążenie przerzutami (ang. *high-volume disease*) – było rozumiane jako przerzuty trzewne i/lub ≥4 przerzuty do kości z ≥1 poza obszarem kręgosłupa lub miednicy;
c) Stosunek efektów podany przez autorów publikacji wyniósł 0,99 [0,58; 1,69];
d) Wysokie ryzyko związane z chorobą (ang. *high-risk disease*) – było rozumiane jako ≥2 czynniki ryzyka, spośród: ocena w skali Gleasona ≥8, ≥3 przerzuty do kości i obecność mierzalnych przerzutów trzewnych.

5.1.1.2. PROGRESJA CHOROBY DO STADIUM CRPC

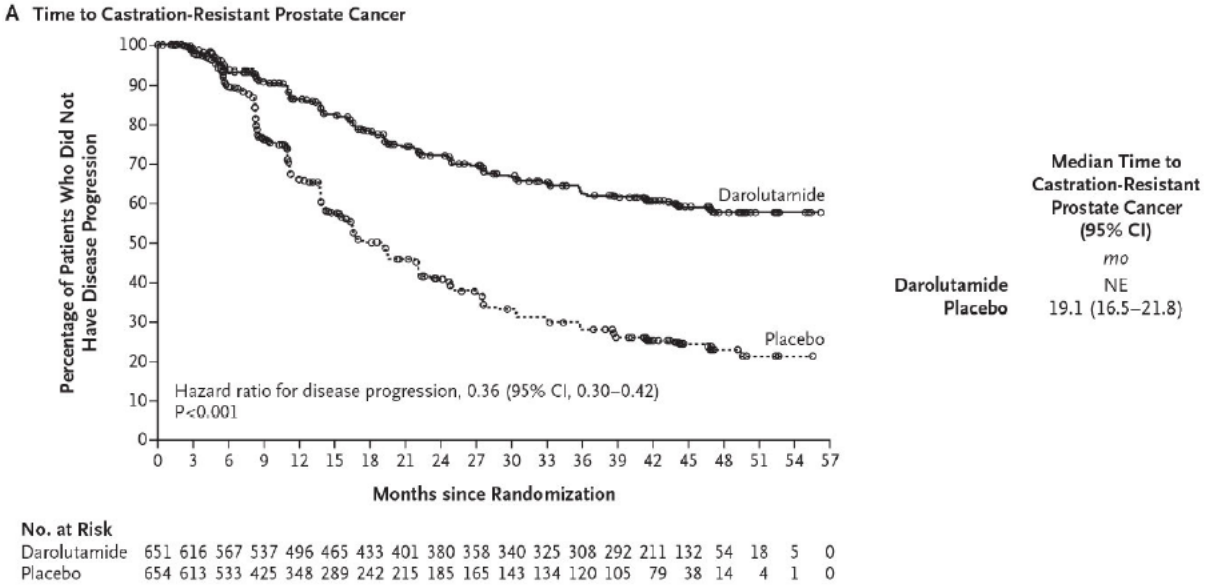
Głównym drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu ARASENS był czas do progresji choroby do stadium opornego na kastrację (CRPC). Dodanie DAR do schematu DOC + ADT związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji do CRPC (HR = 0,36 [0,30; 0,42]; p < 0,0001; Tabela 14; Rysunek 8). Podobnie przeżycie wolne od progresji do CRPC, rozumiane jako czas do progresji do stadium CRPC lub zgonu, było dłuższe u pacjentów leczonych DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT (HR = 0,42 [0,36; 0,48]; Tabela 14).

Tabela 14.
Progresja choroby do stadium CRPC dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Analiza	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Progresja choroby do stadium CRPC	651	NR [NR; NR]	654[a]	19,1 [16,5; 21,8]	**0,357 [0,302; 0,421]**	<0,0001
Progresja choroby do stadium CRPC lub zgon	651	bd	654[a]	bd	**0,42 [0,36; 0,48]**	bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent, który w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*).

Rysunek 8.
Krzywa Kaplana-Meiera: postęp choroby do CRPC dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16]



5.1.1.3. CZAS DO WYSTĄPIENIA PROGRESJI BÓLU

W badaniu ARASENS u pacjentów leczonych DAR + DOC + ADT obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia progresji bólu w porównaniu z grupą leczoną PLC + DOC + ADT (HR = 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,0058; Tabela 15, Rysunek 9).

Progresję bólu definiowano jako:

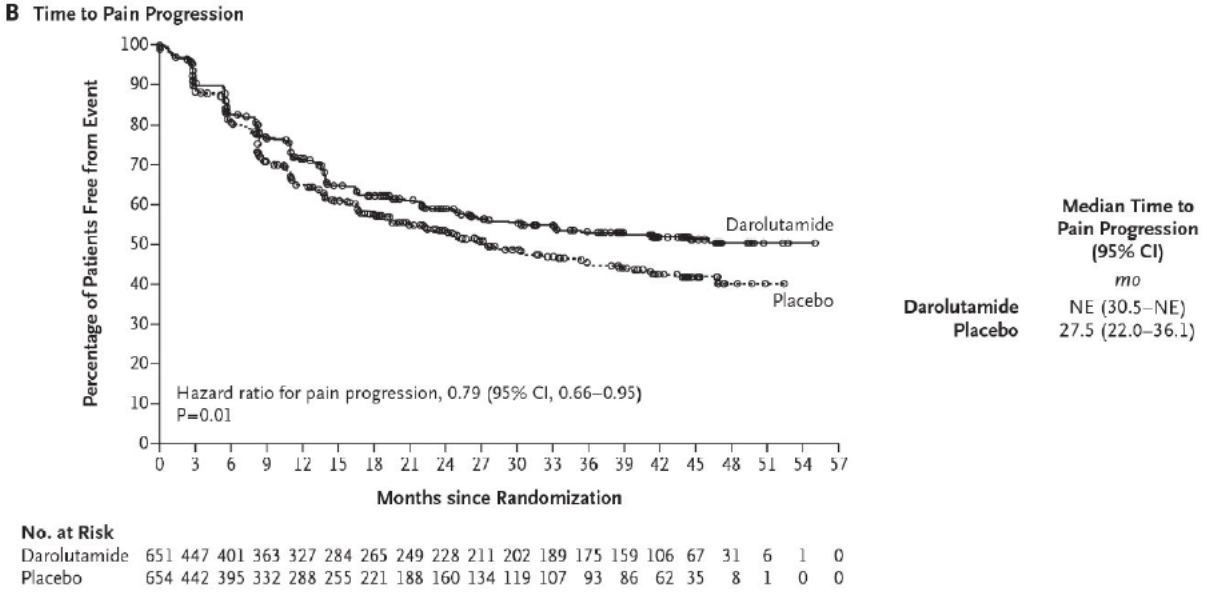
- u pacjentów bezobjawowych – wzrost o ≥2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2 następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥4 tyg. lub rozpoczęcie terapii długodziałającymi lekami opioidowymi w celu uśmierzenia bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥7 dni;
- u pacjentów objawowych – wzrost o ≥2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2 następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥4 tyg. i najgorszy odczuwany ból oceniony na ≥4 pkt; lub rozpoczęcie terapii długodziałającymi lekami opioidowymi w celu uśmierzenia bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥7 dni;

Tabela 15.
Czas do progresji bólu dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do wystąpienia progresji bólu	651	NR [30,5; NR]	654[a]	27,5 [22,0; 36,1]	**0,792 [0,660; 0,950]**	0,0058

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NR – nieosiągnięta
b) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*).

Rysunek 9.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji bólu dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16]



5.1.1.4. WYSTĄPIENIE OBJAWOWEGO ZDARZENIA KOSTNEGO (SSE)

Terapia DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT prowadziła do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od SSE (HR = 0,61 [0,52; 0,72]; p < 0,0001). W grupie leczonej DAR mediana przeżycia wolnego od SSE wyniosła 51,2 mies., zaś w grupie otrzymującej PLC 39,7 mies. (Tabela 16, Rysunek 10).

Przeżycie wolne od SSE definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia SSE lub zgonu w zależności co wystąpiło jako pierwsze. SSE rozumiane było jako zastosowanie radioterapii wiązką zewnętrzną w celu uśmierzenia objawów kostnych, nowe objawowe złamanie kostne lub wystąpienie kompresji rdzenia kręgowego lub przeprowadzenie operacji ortopedycznej związanej z rakiem gruczołu krokowego, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.

Dodatkowo, wyniki badania ARASENS wskazują na znamienne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego SSE w grupie DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT (HR = 0,71 [0,54; 0,94]; p = 0,081). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego SSE nie została osiągnięta w żadnej grupie (Tabela 17, Rysunek 11).

Tabela 16.
Przeżycie wolne od SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od SSE	651	51,2 [47,2; NR]	654[a]	39,7 [36,0; 42,3]	**0,609 [0,516; 0,718]**	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + DOC + ADT; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*).

Rysunek 10.
Krzywa Kaplana-Meiera: przeżycie wolne od SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]

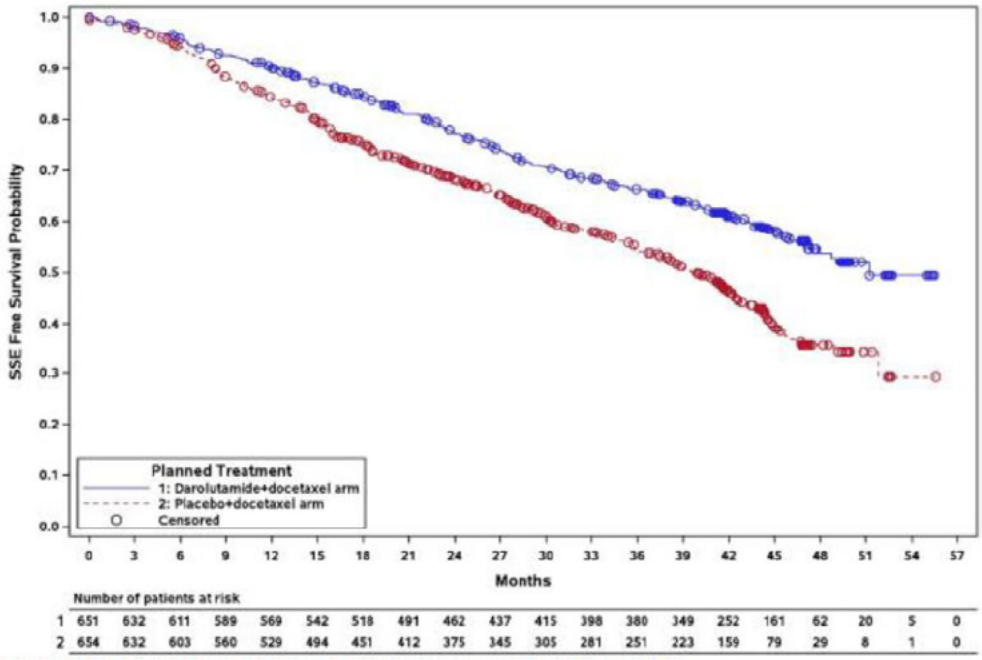
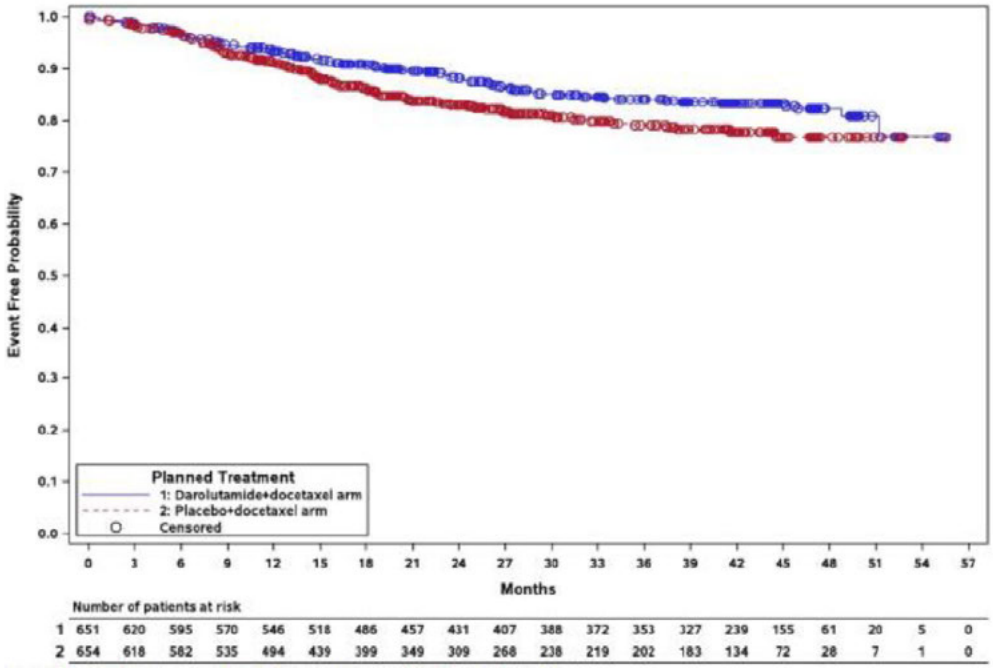


Tabela 17.
Czas do wystąpienia SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do wystąpienia SSE	651	NR [NR; NR]	654[a]	NR [NR; NR]	**0,712 [0,539; 0,940]**	0,081

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + DOC + ADT; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*).

Rysunek 11.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]



5.1.1.5. CZAS DO ROZPOCZĘCIA KOLEJNEJ, SYSTEMOWEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

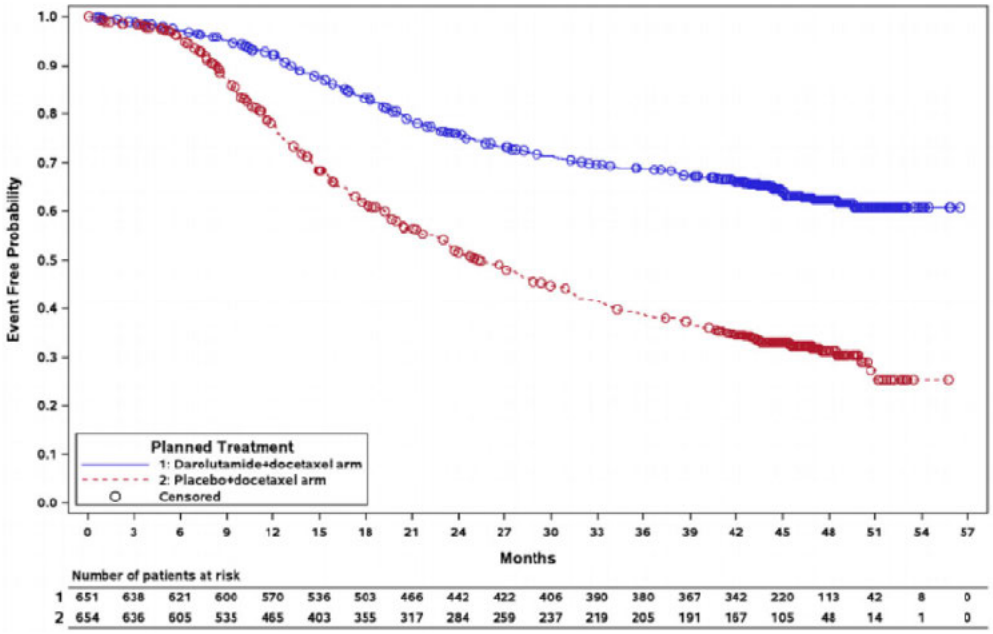
W badaniu ARASENS mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej w grupie DAR + DOC + ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w ramieniu PLC + DOC + ADT wynosiła 25,3 mies., a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie (HR = 0,39 [0,33; 0,46]; p < 0,0001; Tabela 18, Rysunek 12).

Tabela 18.
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej	651	NR [NR; NR]	654[a]	25,3 [23,1; 28,8]	**0,388 [0,328; 0,458]**	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*).

Rysunek 12.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]



5.1.1.6. CZAS DO ROZPOCZĘCIA TERAPII OPIOIDAMI PRZEZ OKRES CO NAJMNIEJ 7 KOLEJNYCH DNI

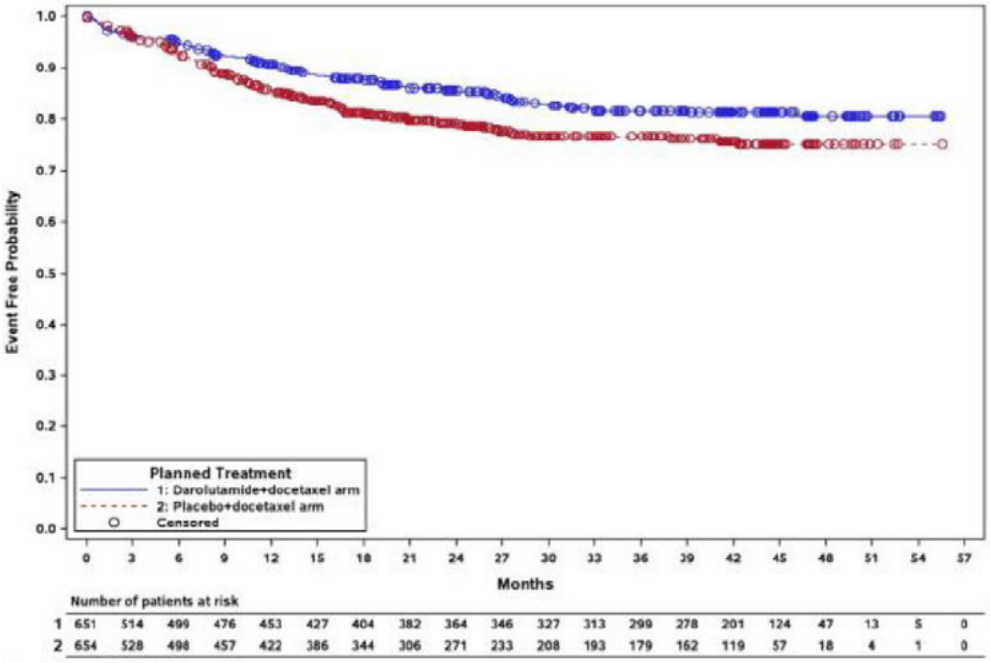
Zgodnie z wynikami badania ARASENS, czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni był znamiennie dłuższy w grupie leczonej DAR + DOC + ADT, niż w przypadku stosowania schematu PLC + DOC + ADT (HR = 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,0037; Tabela 19, Rysunek 13).

Tabela 19.
Czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni[b]	651	NR [NR; NR]	654[a]	NR [NR; NR]	**0,688 [0,523; 0,906]**	0,0037[b]

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*);
b) Wartość jednostronnego testu p;
b) Terapia opioidami z przyczyn innych niż rak gruczołu krokowego nie była uwzględniania.

Rysunek 13.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]



5.1.1.7. CZAS DO POGORSZENIA OBJAWÓW FIZYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z CHOROBĄ

Mediana czasu do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą w badaniu ARASENS wyniosła 19,3 mies. w grupie leczonej DAR + DOC + ADT oraz 19,4 mies. w grupie PLC + DOC + ADT, a zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR = 1,04 [0,89; 1,22]; p = 0,59; Tabela 20, Rysunek 14).

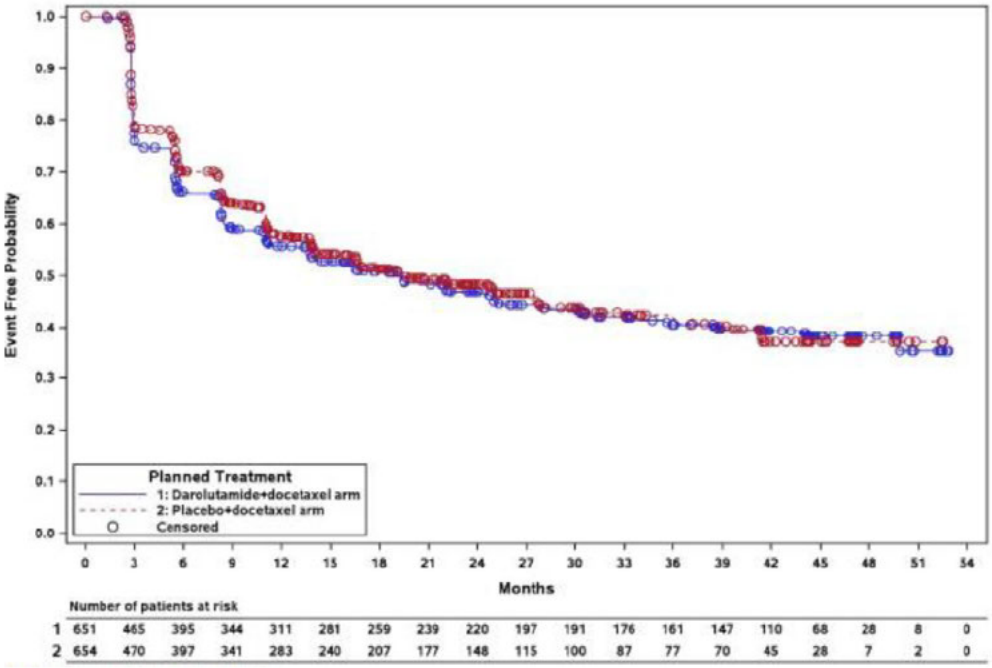
Czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą definiowany był jako czas od randomizacji do pierwszego zaraportowania nasilenia objawów fizycznych związanych z chorobą według kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 (ang. *National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy prostate cancer symptom index 17-item questionnaire*). Nasilenie definiowano jako zmniejszenie o 3 pkt względem wartości wyjściowych wyniku w podskali dotyczącej fizycznych objawów związanych z chorobą (FPSI-DRS-P) w 2 następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w ≥ 4-tygodniowych odstępach.

Tabela 20.
Czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą	651	19,3 [13,8; 24,8]	654[a]	19,4 [15,4; 27,6]	1,043 [0,894; 1,217]	0,59

a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*);

Rysunek 14.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]



5.1.1.8. CZAS DO PROGRESJI PSA I ODPOWIEDŹ PSA

Czas do progresji PSA oraz odpowiedź PSA należały do eksploracyjnych drugorzędowych punktów końcowych. Wykazano, że terapia DAR + DOC + ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji PSA (HR = 0,26 [0,21; 0,31]; p < 0,0001) (Tabela 21, Rysunek 15). Dodatkowo, w grupie DAR + DOC + ADT znamiennie wyższy niż w ramieniu kontrolnym był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie definiowana jako obniżenie stężenia PSA o ≥50% (95,4% vs 89,3%) oraz ≥90% (88,6% vs 68,7%) względem wartości wyjściowych (Tabela 22).

Tabela 21.
Czas do progresji PSA zgodnie z kryteriami PCWG3 dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji PSA[b]	651	NR [NR; NR]	654[a]	22,4 [22,1; 27,6]	**0,255 [0,208; 0,313]**	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + DOC + ADT; NR – nieosiągnięta
a) Jeden pacjent w procesie randomizacji został przydzielony do grupy otrzymującej PLC, jednak w rzeczywistości przyjął DAR, został uwzględniony w grupie otrzymującej PLC w ramach FAS (ang. *full analysis set*);
b) Czas do progresji PSA definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego zaraportowania progresji PSA (przy stężeniu testosteronu <0,5 ng/ml) – zgodnie z kryteriami PCWG3, ≥25% wzrost i całkowity wzrost ≥2 ng/ml względem nadir, potwierdzone w kolejnej ocenie przeprowadzonej ≥3 tyg. później.

Rysunek 15.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji PSA dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]

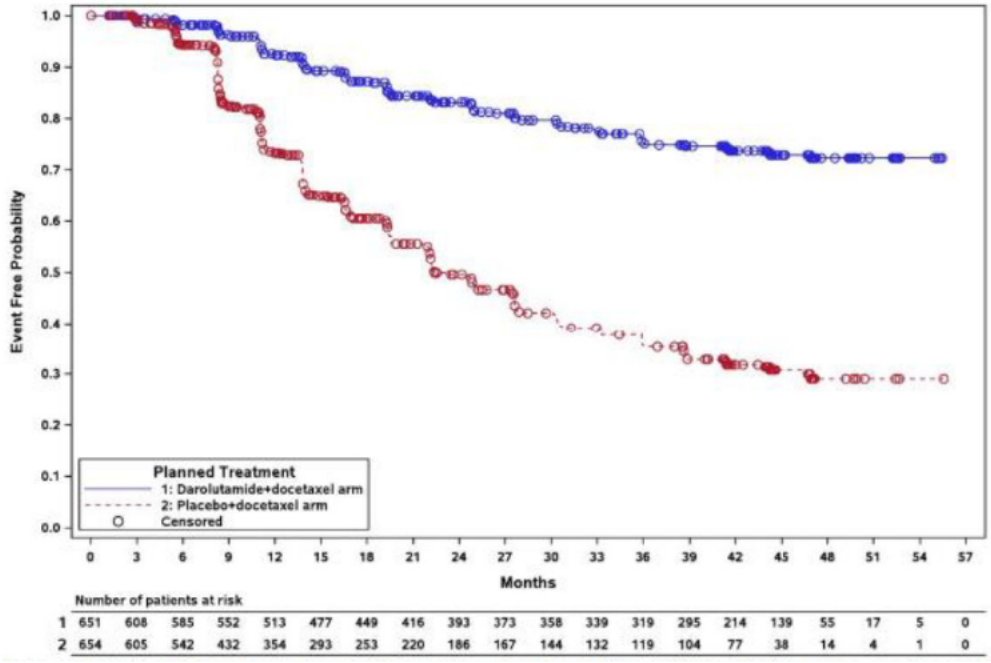


Tabela 22.
Odpowiedź PSA dla porównania DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC w terapii mHSPC (Raport EMA [18])

Punkt końcowy	DAR + ADT + DOC	PLC + ADT + DOC	DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	NNT [95% CI][a]	p
Obniżenie PSA ≥50%	621/651 (95,4)	584/654 (89,3)	**1,07 [1,04; 1,10]**	**17 [12; 31]**	bd
Obniżenie PSA ≥90%	577/651 (88,6)	449/654 (68,7)	**1,29 [1,22; 1,37]**	**6 [5; 7]**	bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC
a) Obliczenia własne.

5.1.1.9. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia pacjentów w badaniu ARASENS oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 oraz kwestionariusza BPI-SF służącego do klinicznej oceny bólu. Oba kwestionariusze zostały wykorzystane do zdefiniowania drugorzędowych punktów końcowych, w tym:

- kwestionariusz NCCN FACT FPSI-17 – do oceny czasu do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą (rozdz. 5.1.1.7);
- kwestionariusz BPI-SF – do oceny czasu do progresji bólu (rozdz. 5.1.1.3).

Wyjściowo, według wyników obu kwestionariuszy, jakość życia pacjentów była stosunkowo wysoka i utrzymywała się na zbliżonym poziomie w całym okresie obserwacji zarówno u pacjentów leczonych DAR + DOC + ADT, jak i PLC + DOC + ADT. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji i komparatora w odniesieniu do wyniku w skali BPI-SF zarówno w domenie odnoszącej się do nasilenia bólu, jak i w domenie uciążliwości dolegliwości bólowych

(Tabela 23). Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 przedstawiono wyłącznie w postaci wykresów, bez podawania szczegółowych wartości liczbowych (Aneks B).

Tabela 23.
Ocena nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + ADT + DOC w terapii mHSPC (Raport EMA [18])

Kwestionariusz	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT
	N	AUC, średnia [95% CI]	N	AUC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]
BPI-SF nasilenie bólu	618	1,57 [1,41; 1,73]	617	1,65 [1,49; 1,81]	-0,08 [-0,22; 0,05]
BPI-SF uciążliwość dolegliwości bólowych	618	1,61 [1,43; 1,78]	617	1,76 [1,59; 1,93]	-0,15 [-0,30; 0,00]

AUC – pole powierzchni pod krzywą
a) Ocena w skali 0–10, gdzie 10 oznacza ból o największym nasileniu / największej uciążliwości objawów.

W publikacji Fizazi 2022 [21] przedstawiono wyłącznie opisowo wyniki analizy jakości życia i istotnych dla pacjentów punktów końcowych. Jakość życia określono na podstawie czasu do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą. Wyjściowo jakość życia pacjentów była wysoka. W okresie obserwacji czas do pogorszenia jakości życia był porównywalny w obu grupach, nie obserwowano różnic istotnych statystycznie. Terapia DAR nie wykazywała negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów, również w podgrupie o złym rokowaniu.

5.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza wyników badania ARASENS z zakresu bezpieczeństwa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią DAR + DOC + ADT oraz PLC + DOC + ADT w odniesieniu do AE ogółem, w tym zdarzeń o charakterze ciężkim czy w stopniu nasilenia 3–5.

Analiza szczegółowych AE wskazuje, że stosowanie DAR + DOC + ADT, w porównaniu z leczeniem PLC + DOC + ADT prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia bólu kości w stopniu 3. lub 4. oraz niewydolności serca. Jednocześnie leczenie DAR + DOC + ADT wiązało się z wyższym ryzykiem obniżonego apetytu, podwyższonego stężenia AST w stopniu 3. lub 4. oraz nadciśnienia, w tym nadciśnienia o nasileniu w stopniu 3. lub 4. Niemniej w analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie raportowana częstość wymienionych zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była porównywalna (Tabela 24).

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18])

Punkt końcowy		DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
		n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI][a]	RD / NNH [95% CI][a]	p
Mediana czasu ekspozycji: 41,0 mies. (DAR + ADT + DOC) vs 16,7 mies. (PLC + ADT + DOC)								
AE	**ogółem**	649/652 (99,5)	bd	643/650 (98,9)	bd	1,01 [0,997; 1,02]	RD = 0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	≥3 st.	458/652 (70,2)	bd	439/650 (67,5)	bd	1,04 [0,97; 1,12]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	bd
SAE		292/652 (44,8)	bd	275/650 (42,3)	bd	1,06 [0,94; 1,20]	RD = 0,02 [-0,03; 0,08]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii DAR / PLC		88/652 (13,5)	bd	69/650 (10,6)	bd	1,27 [0,95; 1,71]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii DOC		52/652 (8,0)	bd	67/650 (10,3)	bd	0,77 [0,55; 1,09]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	bd
AE związane z leczeniem		340/652 (52,1)	bd	308/650 (47,4)	bd	1,10 [0,99; 1,23]	RD = 0,05 [-0,01; 0,10]	bd
AE związane z terapią DOC		573/652 (87,9)	bd	575/650 (88,5)	bd	0,99 [0,95; 1,03]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	bd
AE prowadzące do zgonu		27/652 (4,1)	bd	26/650 (4,0)	bd	1,04 [0,61; 1,75]	RD = 0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Szczegółowe AE								
Łysienie	**ogółem**	264/652 (40,5)	15,3	264/650 (40,6)	22,0	1,00 [0,87; 1,14]	RD = -0,001 [-0,05; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	1/652 (0,2)	bd	2/650 (0,3)	bd	0,50 [0,05; 5,48]	RD = -0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Neutropenia (złożony punkt końcowy)[b]	**ogółem**	256/652 (39,3)	NA[c]	252/650 (38,8)	NA[c]	1,01 [0,88; 1,16]	RD = 0,005 [-0,05; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	220/652 (33,7)	bd	222/650 (34,2)	bd	0,99 [0,85; 1,15]	RD = -0,004 [-0,06; 0,05]	bd
Zmęczenie	**ogółem**	216/652 (33,1)	12,5	214/650 (32,9)	17,8	1,01 [0,86; 1,17]	RD = 0,002 [-0,05; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	11/652 (1,7)	bd	12/650 (1,8)	bd	0,91 [0,41; 2,06]	RD = -0,002 [-0,02; 0,01]	bd
Anemia	**ogółem**	181/652 (27,8)	10,5	163/650 (25,1)	13,6	1,11 [0,92; 1,33]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	st. 3 / 4	31/652 (4,8)	bd	33/650 (5,1)	bd	0,94 [0,58; 1,51]	RD = -0,003 [-0,03; 0,02]	bd
Ból stawów	**ogółem**	178/652 (27,3)	10,3	174/650 (26,8)	14,5	1,02 [0,85; 1,22]	RD = 0,01 [-0,04; 0,05]	bd

Punkt końcowy		DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
		n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI][a]	RD / NNH [95% CI][a]	p
	st. 3 / 4	8/652 (1,2)	bd	9/650 (1,4)	bd	0,89 [0,34; 2,28]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Obrzęk obwodowy	ogółem	173/652 (26,5)	10,0	169/650 (26,0)	14,1	1,02 [0,85; 1,22]	RD = 0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	3/652 (0,5)	bd	1/650 (0,2)	bd	2,99 [0,31; 28,68]	RD = 0,003 [-0,003; 0,01]	bd
Biegunka	ogółem	167/652 (25,6)	9,6	156/650 (24,0)	13,0	1,07 [0,88; 1,29]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	8/652 (1,2)	bd	7/650 (1,1)	bd	1,14 [0,42; 3,12]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaparcia	ogółem	147/652 (22,5)	8,5	130/650 (20,0)	10,8	1,13 [0,91; 1,39]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	st. 3 / 4	2/652 (0,3)	bd	2/650 (0,3)	bd	1,00 [0,14; 7,06]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Uderzenia gorąca	ogółem	124/652 (19,0)	7,2	122/650 (18,8)	10,2	1,01 [0,81; 1,27]	RD = 0,002 [-0,04; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	0/652 (0)	bd	1/650 (0,2)	bd	0,33 [0,01; 8,14]	RD = -0,002 [-0,01; 0,003]	bd
Ból pleców	ogółem	123/652 (18,9)	7,1	123/650 (18,9)	10,2	1,00 [0,80; 1,25]	RD = -0,001 [-0,04; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	12/652 (1,8)	bd	11/650 (1,7)	bd	1,09 [0,48; 2,45]	RD = 0,001 [-0,01; 0,02]	bd
Obniżony apetyt	ogółem	121/652 (18,6)	7,0	85/650 (13,1)	7,1	**1,42 [1,10; 1,83]**	**NNH = 18 [10; 65]**	bd
	st. 3 / 4	1/652 (0,2)	bd	4/650 (0,6)	bd	0,25 [0,03; 2,22]	RD = -0,005 [-0,01; 0,002]	bd
Zwiększenie masy ciała	ogółem	116/652 (17,8)	6,7	102/650 (15,7)	8,5	1,13 [0,89; 1,45]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	14/652 (2,1)	bd	8/650 (1,2)	bd	1,74 [0,74; 4,13]	RD = 0,01 [-0,005; 0,02]	bd
Nudności	ogółem	115/652 (17,6)	6,6	133/650 (20,5)	11,1	0,86 [0,69; 1,08]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
	st. 3 / 4	3/652 (0,5)	bd	2/650 (0,3)	bd	1,50 [0,25; 8,92]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie płuc	ogółem	bd	bd	bd	bd	-	-	-
	st. 3 / 4	21/652 (3,2)	bd	20/650 (3,1)	bd	1,05 [0,57; 1,91]	RD = 0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Podwyższone stężenie ALT	ogółem	102/652 (15,6)	5,9	84/650 (12,9)	7,0	1,21 [0,93; 1,58]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	st. 3 / 4	18/652 (2,8)	bd	11/650 (1,7)	bd	1,63 [0,78; 3,43]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Ból w kończynie	ogółem	98/652 (15,0)	5,7	78/650 (12,0)	6,5	1,25 [0,95; 1,65]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	bd

Punkt końcowy		DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
		n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI][a]	RD / NNH [95% CI][a]	p
	st. 3 / 4	2/652 (0,3)	bd	2/650 (0,3)	bd	1,00 [0,14; 7,06]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Podwyższone stężenie AST	ogółem	91/652 (14,0)	5,3	68/650 (10,5)	5,7	1,33 [0,99; 1,79]	RD = 0,03 [-0,001; 0,07]	bd
	st. 3 / 4	17/652 (2,6)	bd	7/650 (1,1)	bd	**2,42 [1,01; 5,80]**	**NNH = 65 [33; 1380]**	bd
Gorączka	ogółem	86/652 (13,2)	5,0	90/650 (13,8)	7,5	0,95 [0,72; 1,25]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	bd
	st. 3 / 4	3/652 (0,3)	bd	3/650 (0,3)	bd	1,00 [0,20; 4,92]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Gorączka neutropeniczna	ogółem	bd	bd	bd	bd	-	-	-
	st. 3 / 4	51/652 (7,8)	bd	48/650 (7,4)	bd	1,06 [0,73; 1,55]	RD = 0,004 [-0,02; 0,03]	bd
Nadciśnienie	ogółem	85/652 (13,0)	4,9	59/650 (9,1)	4,9	**1,44 [1,05; 1,97]**	**NNH = 25 [13; 178]**	bd
	st. 3 / 4	42/652 (6,4)	bd	21/650 (3,2)	bd	**1,99 [1,19; 3,33]**	**NNH = 31 [18; 112]**	bd
Kaszel	ogółem	84/652 (12,9)	4,9	73/650 (11,2)	6,1	1,15 [0,85; 1,54]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	0/652 (0)	bd	0/650 (0)	bd	-	-	bd
Ból kości	ogółem	81/652 (12,4)	4,7	84/650 (12,9)	7,0	0,96 [0,72; 1,28]	RD = -0,005 [-0,04; 0,03]	bd
	st. 3 / 4	8/652 (1,2)	bd	19/650 (2,9)	bd	**0,42 [0,19; 0,95]**	**NNT = 59 [31; 668]**	bd
Neuropatia obwodowa	ogółem	76/652 (11,7)	4,4	67/650 (10,3)	5,6	1,13 [0,83; 1,54]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	3/652 (0,5)	bd	0/650 (0)	bd	6,98 [0,36; 134,83]	RD = 0,005 [-0,001; 0,01]	bd
Bezsenność	ogółem	74/652 (11,3)	4,3	81/650 (12,5)	6,7	0,91 [0,68; 1,22]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd
	st. 3 / 4	0/652 (0)	bd	0/650 (0)	bd	-	-	bd
Hiperglikemia	Ogółem	74/652 (11,3)	4,3	61/650 (9,4)	5,1	1,21 [0,88; 1,67]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	18/652 (2,8)	bd	24/650 (3,7)	bd	0,75 [0,41; 1,36]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Ból mięśni	ogółem	73/652 (11,2)	4,2	63/650 (9,7)	5,2	1,16 [0,84; 1,59]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	2/652 (0,3)	bd	2/650 (0,3)	bd	1,00 [0,14; 7,06]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	ogółem	69/652 (10,6)	4,0	80/650 (12,3)	6,7	0,86 [0,64; 1,16]	RD = -0,02 [-0,05; 0,02]	bd

Punkt końcowy		DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
		n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI][a]	RD / NNH [95% CI][a]	p
	st. 3 / 4	0/652 (0)	bd	0/650 (0)	bd	-	-	bd
Astenia	ogółem	68/652 (10,4)	3,9	65/650 (10,0)	5,4	1,04 [0,76; 1,44]	RD = 0,004 [-0,03; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	1/652 (0,2)	bd	3/650 (0,5)	bd	0,33 [0,03; 3,19]	RD = -0,003 [-0,01; 0,003]	bd
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	66/652 (10,1)	3,8	57/650 (8,8)	4,7	1,15 [0,82; 1,62]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	4/652 (0,6)	bd	4/650 (0,6)	bd	1,00 [0,25; 3,97]	RD = -0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
Neuropatia obwodowa czuciowa	ogółem	65/652 (10,0)	3,8	67/650 (10,3)	5,6	0,97 [0,70; 1,34]	RD = -0,003 [-0,04; 0,03]	bd
	st. 3 / 4	2/652 (0,3)	bd	2/650 (0,3)	bd	1,00 [0,14; 7,06]	RD = -0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
Zakażenie układu moczowego	ogółem	61/652 (9,4)	3,5	67/650 (10,3)	5,6	0,91 [0,65; 1,26]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	st. 3 / 4	13/652 (2,0)	bd	12/650 (1,8)	bd	1,08 [0,50; 2,35]	RD = 0,001 [-0,01; 0,02]	bd
Duszność	ogółem	59/652 (9,0)	3,4	71/650 (10,9)	5,9	0,83 [0,60; 1,15]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	st. 3 / 4	2/652 (0,3)	bd	5/650 (0,8)[d]	bd	0,40 [0,08; 2,05]	RD = -0,005 [-0,01; 0,003]	bd
Apatia	ogółem	57/652 (8,7)	3,3	66/650 (10,2)	5,5	0,86 [0,61; 1,21]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd
	st. 3 / 4	0/652 (0)	bd	0/650 (0)	bd	-	-	bd
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania[e]								
Zmęczenie	ogółem	216/652 (33,1)	12,5	214/650 (32,9)	17,8	1,01 [0,86; 1,17]	RD = 0,002 [-0,05; 0,05]	bd
Rozszerzenie naczyń i zarumienienie	ogółem	133/652 (20,4)	7,7	141/650 (21,7)	11,7	0,94 [0,76; 1,16]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd
Wysypka	ogółem	108/652 (16,6)	6,2	88/650 (13,5)	7,3	1,22 [0,94; 1,59]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	bd
Cukrzyca i hiperglikemia	ogółem	99/652 (15,2)	5,7	93/650 (14,3)	7,7	1,06 [0,82; 1,38]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Nadciśnienie[d]	ogółem	89/652 (13,7)	5,1	60/650 (9,2)	5,0	**1,48 [1,09; 2,01]**	**NNH = 22 [12; 103]**	bd
Zaburzenia czynności serca	ogółem	71/652 (10,9)	4,1	76/650 (11,7)	6,3	0,93 [0,69; 1,26]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	bd

Punkt końcowy		DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC		
		n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI][a]	RD / NNH [95% CI][a]	p
Arytmia	**ogółem**	52/652 (8,0)	3,0	55/650 (8,5)	4,6	0,94 [0,66; 1,36]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Choroba tętnicy wieńcowej	**ogółem**	19/652 (2,9)	1,1	13/650 (2,0)	1,1	1,46 [0,73; 2,93]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Niewydolność serca	**ogółem**	4/652 (0,6)	0,2	13/650 (2,0)	1,1	**0,31 [0,10; 0,94]**	**NNT = 73 [39; 647]**	bd
Złamania kości	**ogółem**	49/652 (7,5)	2,8	33/650 (5,1)	2,7	1,48 [0,97; 2,27]	RD = 0,02 [-0,002; 0,05]	bd
Upadki	**Ogółem**	43/652 (6,6)	2,5	30/650 (4,6)	2,5	1,43 [0,91; 2,25]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Zaburzenia psychiczne[d]	**ogółem**	23/652 (3,5)	1,3	15/650 (2,3)	1,2	1,53 [0,80; 2,90]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zmniejszenie masy ciała	**ogółem**	22/652 (3,4)	1,3	35/650 (5,4)	2,9	0,63 [0,37; 1,06]	RD = -0,02 [-0,04; 0,002]	bd
Zaburzenia depresyjne[d]	**ogółem**	21/652 (3,2)	1,2	24/650 (3,7)	2,0	0,87 [0,49; 1,55]	RD = -0,005 [-0,02; 0,02]	bd
Zaburzenia gruczołu piersiowego / ginekomastia[d]	**ogółem**	21/652 (3,2)	1,2	10/650 (1,5)	0,8	2,09 [0,99; 4,41]	**NNH = 59 [29; 3379]**	bd
Udar niedokrwienny	**ogółem**	8/652 (1,2)	0,5	8/650 (1,2)	0,7	1,00 [0,38; 2,64]	RD = -0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
Napad padaczkowy	**ogółem**	4/652 (0,6)	0,2	1/650 (0,2)	0,1	3,99 [0,45; 35,58]	RD = 0,005 [-0,002; 0,01]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono IS wyniki na korzyść PLC + ADT + DOC; Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT + DOC; NA (ang. *not applicable*) – nie dotyczy
Trzech pacjentów przydzielonych w procesie randomizacji do grupy otrzymującej PLC + ADT + DOC nie przyjęło interwencji. Dodatkowo, jeden z pacjentów przydzielony do grupy PLC + ADT + DOC w rzeczywistości przyjął DAR + ADT + DOC.
a) Obliczenia własne;
b) Neutropenia obejmowała zdarzenia raportowane jako leukopenia, neutropenia, obniżona liczba neutrofili i obniżona liczba białych krwinek;
c) Nie oszacowano wskaźnika dostosowanego do ekspozycji, ze względu iż większość zdarzeń występowała w trakcie leczenia DOC;
d) MedDRA High-Level Group Term;
e) Zdarzenia najczęściej raportowane podczas terapii ADT lub inhibitorami szlaku receptora androgenowego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2.2. Bezpieczeństwo

Zestawienie dla poszczególnych schematów wskazuje, że w grupie DAR + DOC + ADT ryzyko zdarzeń niepożądanych było zbliżone jak w grupie otrzymującej inną terapię trójlekową tj. ABI + DOC + ADT. Odsetek pacjentów doświadczających AE ogółem oraz AE ≥3. stopnia był zbliżony w obu grupach, natomiast u pacjentów leczonych DAR + DOC + ADT rzadziej raportowano nadciśnienie w stopniu ≥3. w porównaniu z pacjentami leczonymi ABI + DOC + ADT (6,4% vs 21,9%).

Z kolei schemat DAR + DOC + ADT w porównaniu z terapiami nie zawierającymi DOC częściej powodował zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥3 oraz neutropenię ogółem i w stopniu nasilenia ≥3, natomiast rzadziej nadciśnienie (w porównaniu z ABI + ADT). Nie obserwowano znacznych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, w których wystąpiło AE prowadzące do zgonu (Tabela 34).

Tabela 34.
Zestawienie częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych dla ocenianej interwencji DAR + DOC + ADT oraz komparatorów

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		ABI + DOC + ADT		ABI + ADT						ENZ + ADT	
Badanie	ARASENS (N = 652)		PEACE-1 (N = 347)		LATITUDE (N = 597)		STAMPEDE-2 (N = 948)[f]		STAMPEDE-4 (N = 373)[f]		ARCHES (N = 572)	
Mediana okresu obserwacji	43,7 mies.		52,8 mies.		51,8 mies.		40 mies.		48 mies.		44,6 mies.	
	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	3–4 st.
AE ogółem	649 (99,5)	458 (70,2)	346 (99,7)	217 (62,5)	569 (95,3)	403 (67,5)	943 (99,5)	443 (46,7)	370 (99,2)	180 (48,3)	520 (90,9)	224 (39,2)
SAE ogółem	292 (44,8)	bd	bd	bd	192 (32,2)	160 (26,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do zgonu	27 (4,1)	-	7 (2,0)	-	38 (6,4)	-	9 (0,9)	-	bd	-	30 (5,2)	-
Zmęczenie/stany osłabienia	216 (33,1)	11 (1,7)	bd	10 (2,9)	84 (14,1)	11 (1,8)	648 (68,4)	21 (2,2)	bd	8 (2,1)	143 (25,0)[b]	8 (1,4)[b]
Neutropenia	68 (10,4)[a]	56 (8,6)[a]	bd	34 (9,8)	9 (1,5)	4 (0,7)	73 (7,7)	10 (1,1)	bd	4 (1,1)	8 (1,4)[c]	4 (0,7)[c]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	170 (26,1)	51 (7,8)	bd	bd	6 (1,0)	3 (0,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9 (0,9)	9 (0,9)	bd	bd	bd	bd
Zwiększenie aktywności AST	91 (14,0)	17 (2,6)	bd	bd	92 (15,4)	27 (4,5)	69 (7,3)	10 (1,1)	bd	6 (1,6)	bd	bd
Zwiększenie aktywności ALT	102 (15,6)	18 (2,8)	bd	15 (4,3)	101 (16,9)	34 (5,7)	238 (25,1)	53 (5,6)	bd	23 (6,2)	bd	bd
Choroba niedokrwienna serca	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	26 (4,5)[c]	7 (1,2)[c]
Niewydolność serca	4 (0,6)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)[g]	0 (0)[g]	bd	bd	bd	bd
Dusznica bolesna	bd	bd	bd	bd	10 (1,7)	4 (0,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Migotanie przedsionków	bd	bd	bd	bd	12 (2,0)	2 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		ABI + DOC + ADT		ABI + ADT						ENZ + ADT	
Zaburzenie rytmu serca	52 (8,0)	bd	bd	bd	bd	bd	55 (5,8)	14 (1,5)	bd	5 (1,3)	bd	bd
Nadciśnienie	85 (13,0)	42 (6,4)	bd	76 (21,9)	229 (38,4)[e]	125 (20,9)[e]	299 (31,5)	44 (4,6)	bd	12 (3,2)	75 (13,1)[d]	27 (4,7)[d]
Wysypka	108 (16,6)	bd	bd	bd	bd	bd	135 (14,2)	2 (0,2)	bd	bd	22 (3,8)[c]	0 (0)[c]
Ból kończyn	98 (15,0)	2 (0,3)	bd	bd	73 (12,2)	8 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	bd	bd	bd	bd	32 (5,4)	4 (0,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból kości	81 (12,4)	8 (1,2)	bd	bd	83 (13,9)	25 (4,2)	273 (28,8)	21 (2,2)	bd	bd	bd	bd
Ból mięśni	73 (11,2)	2 (0,3)	bd	bd	bd	bd	142 (15,0)	3 (0,3)	bd	bd	bd	bd
Ból stawów	178 (27,3)	8 (1,2)	bd	bd	96 (16,1)	9 (1,5)	231 (24,4)	12 (1,3)	bd	bd	104 (18,2)	2 (0,3)
Złamania	49 (7,5)	bd	bd	bd	7 (1,2)	4 (0,7)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	77 (13,5)[c]	20 (3,5)[c]
Ginekomastia	21 (3,2)	bd	bd	bd	bd	bd	128 (13,5)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Infekcja dróg moczowych	61 (9,4)	13 (2,0)	bd	bd	44 (7,4)	6 (1,0)	82 (8,6)	11 (1,2)	bd	bd	bd	bd
Hipokaliemia	bd	bd	bd	bd	143 (24,0)	70 (11,7)	116 (12,2)	1 (0,1)	bd	3 (0,8)	bd	bd
Hipertriglicerydemia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Biegunka	167 (25,6)	8 (1,2)	bd	bd	bd	bd	295 (31,1)	13 (1,4)	bd	bd	bd	bd
Niestrawność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	155 (16,4)	1 (0,1)	bd	bd	bd	bd
Krwiomocz	bd	bd	bd	bd	30 (5,0)	9 (1,5)	73 (7,7)	4 (0,4)	bd	bd	bd	bd
Obrzęk obwodowy	173 (26,5)	3 (0,5)	bd	bd	61 (10,2)	2 (0,3)	210 (22,2)	5 (0,5)	bd	2 (0,5)	10 (1,7)[c]	1 (0,2)[c]
Uderzenia gorąca	124 (19,0)	0 (0)	bd	bd	92 (15,4)	0 (0)	832 (87,8)	41 (4,3)	bd	bd	171 (29,9)	2 (0,3)
Lęk	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Ból głowy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	166 (17,5)	5 (0,5)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia pamięci	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	38 (6,6)[c]	4 (0,7)[c]
Zaburzenia smaku	69 (10,6)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		ABI + DOC + ADT		ABI + ADT						ENZ + ADT	
Upadek	43 (6,6)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	58 (10,1)	7 (1,2)

a) W badaniu prezentowano również neutropenię jako złożony punkt końcowy obejmujący: leukopenia, neutropenia, obniżona liczba neutrofili i obniżona liczba białych krwinek (por. Tabela 24);
b) W publikacji podano również wynik dla zmęczenia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0): 184 (32,2%) – dla zmęczenia ogółem i 16 (2,8%) – dla zmęczenia st. 3–4;
c) AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0);
d) W publikacji podano również wynik dla nadciśnienia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0): 82 (14,3%) – dla nadciśnienia ogółem i 29 (5,1%) – dla nadciśnienia st. 3–4;
e) W publikacji podano również wynik dla nadciśnienia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania: 243 (40,7%) dla nadciśnienia ogółem i 131 (21,9%) dla nadciśnienia st. 3–4;
f) Dane dla całej populacji pacjentów zarówno z przerzutami, jak i bez przerzutów;
g) Dla 489 pacjentów nieznane dane.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo produktu leczniczego Nubeqa znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta. . Symbol ten, od jesieni 2013 r., jest zamieszczany na ulotkach leków celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych po zastosowaniu leków, dla których baza dowodów z badań klinicznych została oceniona jako mniej obszerna [58].

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich od czasu, kiedy Nubeqa (darolutamid) został udostępniony dla pacjentów (rok 2016) zaraportowano łącznie 703 rekordy. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 35) [59].

Na stronach URPL. MHRA, FDA nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa DAR.

Tabela 35.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu DAR raportowanych przez WHO (stan na 04.04.2023 r.) [59]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	703
	2016
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14
Zaburzenia serca	25
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia wzroku/oka	13

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	99
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	257
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	22
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	132
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	107
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	43
Zaburzenia układu nerwowego	97
Zaburzenia psychiczne	32
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	29
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14
Zaburzenia układu oddechowego	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	92
Okoliczności społeczne	2
Zabiegi medyczne i chirurgiczne	29
Zaburzenia naczyniowe	62

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 19 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAR stosowanego w schemacie z DOC i ADT w populacji pacjentów z mHSPC.

Poniżej zamieszono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 36). Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie E.3.

Tabela 36.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Baboudjian 2022 [36]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, Embase (do 08.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: jakościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT ENZ ± DOC + ADT APA + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC + ADT	10 / 4209 (dla DAR: 1 / 1124)	• OS	Dostępne dowody naukowe wspierają stosowanie systemowej terapii przeciwnowotworowej w postaci terapii skojarzonej z ARPI i ADT u pacjentów z mHSPC o małym obciążeniu przerzutami. Jednocześnie brak jest wystarczających danych uzasadniających stosowanie potrójnej terapii ARPI + DOC + ADT w tej podgrupie chorych. W badaniu ARASENS wykazano, że DAR + DOC + ADT prowadzi do wydłużenia OS względem PLC + DOC + ADT, niemniej wyniki dla podgrupy z małym obciążeniem przerzutami nie były dostępne.
Cao 2023 [37]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mCRPC, nmCRPC, mHSPC **Przeszukane bazy:** PubMed, Web of Science, Embase, Clinicaltrials.gov (do 09.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** niska	ABI + ADT APA + ADT DAR + DOC + ADT ENZ + ADT	14 / 16 815 (dla DAR: 1 / 1306)	• AE • SAE	W populacji mHSPC oceniono łącznie cztery terapie w ramach czterech badań (ENZ, DAR, APA i ABI). ABI charakteryzował się największą toksycznością w odniesieniu do AE stopnia 3 i 4 (RR = 1,36 [1,22; 3,62]) oraz SAE (RR = 1,28 [1,15; 1,43]), niemniej oceniany był wyłącznie w populacji z rakiem wysokiego ryzyka. Uwzględniając dane dla podgrupy wysokiego ryzyka ENZ został sklasyfikowany jako najbardziej toksyczny w odniesieniu do ryzyka bólu głowy, niemniej w badaniu dla DAR (ARASENS) nie przedstawiono wyników dotyczących częstości bólu głowy, stąd przeprowadzone porównanie nie przedstawia pełnego obrazu względnego bezpieczeństwa ocenianych leków. Ponadto w badaniu ARASENS DAR stosowany był w terapii skojarzonej z chemioterapią (DOC), podczas gdy pozostałe leki stosowano bez chemioterapii, co może utrudniać rozróżnienie AE związanych wyłącznie z terapią hormonalną od AE związanych z przyjmowaną chemioterapią, stąd wyniki porównania należy interpretować z ostrożnością.
Chen 2023 [38]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z HSPC, nmCRPC, mCRPC **Przeszukane bazy:** PubMed, EMBASE, Cochrane Library (do 12.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	ARPI drugiej generacji (DAR + DOC + ADT, ENZ + ADT w mHSPC)	2 / bd (dla DAR: 1 / 1306)	• OS • PFS • bezpieczeństwo	W mHSPC zarówno schemat z ENZ, jak i DAR miały pozytywny wpływ na OS, nie stwierdzono jednak różnicy w ich skuteczności (HR, 1,19; 95% CI, 0,75-1,89). W odniesieniu do OS oraz czasu do progresji bólu, to DAR miał najwyższe (odpowiednio 68,0% i 76,5%) prawdopodobieństwo bycia preferowaną opcją leczenia. Z kolei, w odniesieniu do czasu do wystąpienia CRPC oraz czasu do rozpoczęcia nowych terapii przeciwnowotworowych, prawdopodobieństwa bycia preferowana metodą leczenia (odpowiednio 65,5% i 68,2%), oszacowano dla schematu ENZ + ADT Ryzyko działań niepożądanych oraz działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 nie różniła się istotnie między schematem z ENZ a tym z DAR.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Ciccarese 2022 [39]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, Embase, Cochrane Library i ASCO Meeting abstracts (do 21.02.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	ENZ + ADT APA + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC+ ADT	5 / 2837 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS	Intensyfikacja leczenia polegająca na zastosowaniu terapii trójlekowej obejmującej ARPI + DOC + ADT prowadzi do redukcji ryzyka zgonu o 27% w porównaniu ze standardową terapią ADT i DOC. W porównaniu z grupą kontrolną, leczenie DAR i ABI dodane do DOC i ADT w sposób istotny statystycznie poprawiło OS (wynik metaanalizy: HR 0,72; 95% CI [0,63; 0,84]; p < 0,0001).
Dou 2023 [40]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, Scopus, Cochrane Library i Embase (do 07.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** niska	ENZ + ADT APA + ADT ABI + BSC ± RT ABI + ADT DOC + ADT DAR + DOC + ADT	9 / 11 058 (dla DAR: 1 / 1306)	• OS • AE • Progresja do CRPC	Wyniki NMA wskazują, że terapia skojarzona DAR + DOC + ADT wiąże się z istotną redukcją ryzyka zgonu względem DOC + ADT (HR = 0,68; 95% CI [0,57; 0,81]). Według wskaźnika SUCRA DAR stanowił najlepszą opcję terapeutyczną spośród ocenianych interwencji, tj. ABI, ENZ, APA i DOC. Wśród pacjentów z wysokim wskaźnikiem Gleasona (≥8 pkt) DAR charakteryzował się najniższym ryzykiem zgonu spośród ocenianych inhibitorów receptora androgenowego (HR = 0,71, 95%CI [0,59; 0,86]). W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa APA charakteryzował się najniższym prawdopodobieństwem wystąpienia AE w stopniu ≥3 według wskaźnika SUCRA, drugim w rankingu był DAR, kolejnym ENZ. DAR jest odpowiednim inhibitorem receptora androgenowego u pacjentów z mHSPC, zwłaszcza u pacjentów z wynikiem w skali Gleasona ≥8. Dzięki jego dobrej tolerancji może stanowić preferowaną opcję lekową dla pacjentów z obniżoną czynnością układu krążenia i zmniejszoną gęstością kości.
Fallara 2022 [41]	**Populacja docelowa:** pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** PubMed, EMBASE, Web of Science i Scopus (do 15.04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	ABI + DOC + ADT DOC + ADT APA + ADT ENZ + ADT ABI + ADT DAR + ADT + DOC DOC + BSC	10 / 5544[a] (dla DAR: 1 / 1305)	• OS • PFS	Terapia trójlekowa (skumulowany wynik dla terapii ABI + DOC + ADT i DAR + DOC + ADT) była związana z dłuższym OS w porównaniu z DOC + ADT. Różnica w ograniczonym czasie przeżycia (RMST) w 48 mies. wyniosła 2,6 95% CI [1,8; 3,4]; p<0,001; HR = 0,79 [0,69; 0,90]. Terapia trójlekowa (ARPI + DOC + ADT) w porównaniu z terapią dwulekową (ARPI + ADT) charakteryzowała się podobnym OS (HR = 1,14 [1,00; 1,30; p = 0,052]. Terapia trójlekowa charakteryzowała się dłuższym PFS w porównaniu z DOC + ADT (ΔRMST w 48 mies. = 10,3 [9,0; 11,6]; p <0,001) oraz podobnym PFS w porównaniu z terapią dwulekową ARPI + ADT (ΔRMST w 48 mies. = 1,1 [-0,2; 2,3]; p = 0,1) .

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Jian 2022 [42]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, EMBASE the Cochrane Library (CENTRAL) i ASCO/ESMO (do 04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	ENZ + DOC + ADT APA + DOC + ADT ABI + DOC + ADT ± RTH DAR + DOC + ADT	5 / 5805 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS • rPFS • czas do rozwoju CRPC • czas do progresji PSA • czas do pierwszego SSE • czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej • bezpieczeństwo	Wyniki NMA wskazują, że terapie trójskładnikowe ARPI + DOC + ADT prowadzą do istotnego statystycznie wydłużenia OS względem DOC + ADT. Wynik porównania dla schematu DAR + DOC + ADT względem DOC + ADT wynosił: HR = 0,68 [0,57; 0,80], jednocześnie schemat ten, według wskaźnika SUCRA, charakteryzował się największym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą opcją terapeutyczną spośród ocenianych interwencji. Dla większości drugorzędowych punktów końcowych terapia trójskładnikowa wykazywała przewagę w stosunku do leczenia schematem DOC + ADT. Ryzyko AE ogółem nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupą leczoną DAR + DOC + ADT a DOC ADT (OR = 2,53 [0,68; 12,63]).
Lee 2023 [43]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane Library, Scopus (do 11.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	Schematy terapeutyczne, w których wykorzystano leczenie dosustne	18 / 13 509 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS • PFS	W odniesieniu do przeżycia całkowitego, ADT + ABI, ADT + ABI + DOC, ADT + APA, ADT + bikalutamid, ADT + DAR + DOC, ADT + ENZ, ADT + orteronel oraz ADT + rezvilutamid były bardziej skuteczne niż standardowa opieka. Porównując PFS, większość terapii była bardziej skuteczna niż SOC. Terapia potrójna ADT + DOC z lekami działającymi na receptor androgenowy tj. DAR lub ABI, każdorazowo nie znalazła się wśród trzech najwyżej ocenianych terapii w analizie rankingowej.
Maiorano 2022 [44]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: Medline/PubMed, the Cochrane Library i ASCO/ESMO (do 10.04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	APA + ADT ENZ + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC + ADT	5 / 2836 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS • PFS • bezpieczeństwo	Wyniki metaanalizy pokazują, że połączenie ENZ, ABI, APA lub DAR z DOC i ADT znacząco poprawia OS w porównaniu z DOC i ADT u mężczyzn z mHSPC, zmniejszając o 26% ryzyko zgonu (HR: 0,74; P < 0,00001). Terapia trójlekowa ARPI + DOC + ADT względem DOC + ADT prowadzi również do wydłużenia PFS (HR = 0,50 dla klinicznej PFS i HR = 0,49 dla rPFS; p < 0,0001). Terapia z wykorzystaniem schematu trójlekowego ARPI + DOC + ADT w porównaniu z DOC + ADT nie zwiększała ryzyka AE ogółem (RR = 1,00; p = 0,27) oraz AE o charakterze ciężkim (RR = 1,13; p = 0,14), niemniej związana była ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego (RR = 1,73; p = 0,001).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Mandel 2023 [45] update: Hoeh 2023 [46]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy**: PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus (do 09.04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	APA + ADT ENZ + ADT DOC + ADT ABI + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC + ADT	10 / 9702 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS	Wszystkie oceniane interwencje wydłużały OS względem grupy kontrolnej (ADT). Wartości HR wynosiły 0,54 [0,44; 0,66]; 0,60 [0,46; 0,78]; 0,64 [0,56; 0,74]; 0,65 [0,53; 0,79]; 0,66 [0,57; 0,78] i 0,80 [0,71; 0,89] odpowiednio dla terapii DAR + DOC + ADT; ABI + DOC + ADT; ABI + ADT; APA + ADT; ENZ + ADT i DOC + ADT. Terapia trójlekowa DAR + DOC + ADT charakteryzowała się największym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej w odniesieniu do wydłużenia OS (I miejsce w rankingu SUCRA). Update: Samodzielne stosowanie ADT (lub w skojarzeniu z DOC) nie jest już wystarczającą opcją leczenia mHSPC. Dla mHSPC *low-volume*, w porównaniu do ADT, korzyść z terapii skojarzonych innych niż ARPI + ADT nie były znaczące. Dla mHSPC *high-volume*, w rankingu NMA dotyczącym największego prawdopodobieństwa maksymalnej korzyści z OS, kombinacja DAR + DOC + ADT została sklasyfikowana na pierwszym miejscu (92%), za nią ABI + DOC + ADT (85%), ABI + ADT (65%), APA + ADT (40%), ENZ + ADT (37%) oraz DOC + ADT (32%). W przypadku mHSPC *high-volume*, kombinacja DAR + DOC + ADT była związana z istotną korzyścią w OS w porównaniu do dowolnego schematu dwulekowego ARPI + ADT (dane dla poszczególnych ARPI skumulowano). Przekładało się to na największe prawdopodobieństwo maksymalnej korzyści z OS dla przedmiotowej interwencji (90%).
Menges 2022 [47]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i ClinicalTrials.gov (do 01.03.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** niska	DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT DAR + DOC + ADT RTH + ADT	10 / 11 557 (dla DAR: 1 / 1305)	• HRQoL • OS • PFS • AE	Stwierdzono istotne korzyści w zakresie OS dla terapii DAR + DOC + ADT w porównaniu z samą ADT (HR = 0,52 [0,43; 0,64]; p<0,001). Pomimo znacznych korzyści w zakresie przeżycia, żadna systemowa terapia skojarzona nie wykazała wyraźnej poprawy HRQoL w porównaniu z samą ADT (brak danych z badania dla terapii trójlekowej DAR). Na podstawie metaanalizy zdarzeń niepożądanych stwierdzono zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 1–2 i tylko marginalny wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia wśród pacjentów leczonych DAR + DOC + ADT w porównaniu z samą ADT.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Omrcen 2022 [48]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** Pubmed, abstrakty konferencyjne (bd) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: jakościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	APA ± DOC + ADT ENZ ± DOC + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC + ADT	5 / 2172 (dla DAR 1 / 651)[b]	• OS • PFS • bezpieczeństwo	Terapia trójlekowa ARPI w połączeniu z DOC i ADT może stanowić opcję leczenia pacjentów z mHSPC. Szczególnie korzystne wyniki uzyskano w badanu ARASENS, w którym wykazano, że dodanie DAR do DOC i ADT w porównaniu z PLC + DOC + ADT prowadzi do istotnego statystycznie 32-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu. DAR prowadził do wydłużenia OS pomimo wysokiego odsetka pacjentów stosujących dodatkową terapię wydłużającą życie w grupie PLC. Korzyść terapeutyczna w zakresie OS była obserwowana we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów. Jednocześnie częstość, nasilenie i rodzaj raportowanych AE były zgodne ze znaną toksycznością DOC i ADT, a częstość AE w grupie DAR + DOC + ADT była zbliżona do częstości AE raportowanych w grupie kontrolnej.
Ramos-Esquivel 2023 [49]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** MEDLINE, Embase, LILACS i the Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 01.2007 r. do 11.04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	ABI + DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT DAR + DOC + ADT	7 / 7544 (dla DAR: 1 / 1306)	• OS • Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii • AE	Wykazano, że dodanie ABI, APA, DAR lub ENZ do ADT wydłuża OS względem samego ADT (skumulowany HR = 0,66; 95% CI [0,61; 0,71]; p<0,00001) oraz przeżycie wolne od niepowodzenia, rozumiane jako przeżycie wolne od progresji radiologicznej, progresji do stadium CRPC lub progresji klinicznej (skumulowany HR = 0,43; 95% CI [0,39; 0,47]; p <0,0001). Jednocześnie terapia skojarzona z ARPI i ADT prowadzi do zwiększenia częstości AE ≥3 stopnia w porównaniu z terapią ADT.
Riaz 2023 [50]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** MEDLINE (Ovid), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Database of Systematic Reviews (do 10.07.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** niska	DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT TAK + ADT ABI + DOC + ADT DAR + DOC + ADT	10 / 11 043 (dla DAR 1 / 1305)	• OS • PFS • AE	Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia trójlekowa DAR + DOC + ADT oraz ABI + DOC + ADT prowadzą do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego względem terapii dwulekowej DOC + ADT (odpowiednio HR = 0,68 [0,57; 0,81] i HR = 0,75 [0,59; 0,95]). Spośród ocenianych interwencji DAR + DOC + ADT charakteryzuje się największym prawdopodobieństwem bycia terapią najskuteczniejszą w zakresie OS. Terapia DAR + DOC + ADT prowadzi do zwiększenie ryzyka AE ≥3 stopnia względem terapii dwulekowych ENZ + ADT (RR = 1,55 [1,22; 1,96]) i APA + ADT (RR = 1,23 [1,04; 1,47]), zaś w porównaniu z terapią DOC + ADT nie wykazano istotnych statystycznie różnic (RR = 1,04 [0,97; 1,12]).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Roy 2022 [51]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** MEDLINE i Scopus (do 09.03.2022 r.), doniesienia konferencyjne (do lutego 2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska	DOC + ADT ABI + ADT Orteronel + ADT APA + DOC + ADT DAR + DOC + ADT ENZ + DOC + ADT ABI + DOC + ADT	11 / 11 546 (dla DAR: 1 / 1305)	• OS	Terapia trójlekowa składająca się z ARPI, DOC i ADT prowadzi do nieznacznej korzyści klinicznej w odniesieniu do wydłużenia OS w porównaniu z terapią dwulekową ARPI + ADT (HR = 0,89 [0,68; 1,16]). Strategia trójlekowa charakteryzowała się największym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą opcją leczenia (p = 0,936), zaś drugimi w kolejności były schematy zawierające ARPI + ADT (p = 0,704). W badaniu ENZAMET zaobserwowano wyraźny wzrost toksyczności DOC u osób losowo przydzielonych do grupy otrzymującej ENZ i ADT w porównaniu z samym ADT, podczas gdy u pacjentów leczonych DAR (badanie ARASENS) taka zależność nie była obserwowana.
Sathianathen 2022 [52]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** MEDLINE, EMBASE, ScienceDirect, Cochrane, HTA i Web of Science (do 12.04.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	DOC + ADT ABI + DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT DAR + DOC + ADT	10 / 10 065 (dla DAR: 1 / 1306)	• PFS • OS	Terapia trójlekowa składająca się z DAR lub ABI i DOC + ADT prowadzi do istotnego wydłużenia OS względem DOC + ADT (HR = 0,70 [0,56; 0,86]). Według wskaźnika SUCRA, istnieje 96% prawdopodobieństwo, że jedna z kombinacji terapii trójlekowej (DAR lub ABI i DOC + ADT) będzie najlepszą opcją leczenia w odniesieniu do OS spośród ocenianych interwencji. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do PFS. Wykazano przewagę terapii trójskładnikowej względem DOC + ADT i samej ADT w odniesieniu do wydłużenia PFS. Korzyści te były wyraźne zarówno u mężczyzn z dużym obciążeniem przerzutami, jak i mężczyzn z chorobą przerzutową de novo.
Wang 2023 [53]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** Medline, Embase, Cochrane Central, ClinicalTrials.gov (do 07.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** niska	ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT RTH + ADT DOC + ADT ABI+ DOC + ADT DAR + DOC + ADT ENZ +DOC +ADT	10 / 12 298 (dla DAR: 1 / 1306)	• OS • PFS • bezpieczeństwo	DAR w połączeniu z DOC i ADT uzyskał najlepsze wyniki pod względem korzyści z przeżycia całkowitego (OR 0,52 [95% CI 0,39–0,70]), jednak jego przewagi były statystycznie nieistotne w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, z wyjątkiem DOC+ADT (OR 0,68 [95% CI 0,53–0,88]) oraz RTH+ADT (OR 0,57 [95% CI 0,40–0,80]). Pod względem PFS, najlepsze wyniki uzyskały kombinacje ENZ + DOC + ADT (OR 0,32 [95% CI 0,24–0,44]) oraz ABI + DOC + ADT (OR 0,33 [95% CI 0,25–0,45]). Dla pacjentów z chorobą o dużym obciążeniu przerzutami, niskim obciążeniem przerzutami oraz przerzutami do narządów wewnętrznych, optymalne terapie to odpowiednio: ABI+DOC+ADT (OR 0,52 [95% CI 0,33–0,83]), APA+ADT (OR 0,52 [95% CI 0,26–1,05]) oraz DARO+DOC+ADT (OR 0,42 [95% CI 0,13–1,34]). Pod względem bezpieczeństwa, kombinacja ABI + DOC + ADT (OR 3,56 [95% CI 1,51–8,43]) uzyskała najgorsze wyniki, prezentując najwyższe ryzyko działań niepożądanych stopnia 3-5. Terapie potrójne należy kierować przede wszystkim dla pacjentów obciążonych chorobą (*high-volume* lub obecność przerzutów trzewnych), podczas gdy kombinacje podwójne powinny nadal być preferowane dla pacjentów z mHSCP *low-volume*.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Yanagisawa 2022 [54] Update: Yanagisawa 2023a [55], Yanagisawa 2023b [56]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC **Przeszukane bazy:** PubMed, Web of Science i Scopus (do 07.2022 r. - update) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	ABI + BSC ABI + DOC + ADT ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT DAR + DOC + ADT	11 / 10 747 (dla DAR: 1 / 1306)	• OS • PFS • bezpieczeństwo	W metaanalizie wykazano, że dodanie ARPI do DOC + ADT zmniejszyło ryzyko zgonu względem DOC + ADT (wynik metaanalizy dla OS: HR = 0,74 [0,65; 0,84]; dla PFS: HR = 0,49 [0,42; 0,84). Na podstawie analizy SUCRA dla OS wnioskuje się, że terapia trójlekowa charakteryzowała się największym prawdopodobieństwem bycia opcją najskuteczniejszą w odniesieniu do wydłużenia OS. Na pierwszym miejscu rankingu w populacji ogólnej mHSPC znalazła się terapia DAR + DOC + ADT z 88% prawdopodobieństwem bycia opcją najskuteczniejszą spośród ocenianych. Update: Na podstawie analizy SUCRA dla OS wnioskuje się, że terapia trójlekowa DAR + DOC + ADT charakteryzowała się największym prawdopodobieństwem bycia opcją najskuteczniejszą w odniesieniu do wydłużenia OS w populacji pacjentów z przerzutami trzewnymi (90%), podczas gdy terapia ENZ + ADT znalazła się na końcu rankingu (13%). W populacji bez przerzutów trzewnych DAR+DOC+ADT pozostaje na pierwszym miejscu (98%), jednak ENZ+ADT jest terapią następną (58%). Update 2: Na podstawie analizy SUCRA dla OS wnioskuje się, że terapia trójlekowa DAR + DOC + ADT charakteryzowała się 73% prawdopodobieństwem bycia opcją najskuteczniejszą w odniesieniu do wydłużenia OS w populacji pacjentów z ECOG 0, zaraz za schematem ABI +DOC + ADT podczas gdy terapia DOC + ADT znalazła się na końcu rankingu (26%). W populacji ECOG ≥1 DAR+DOC+ADT znalazła się na pierwszym miejscu (94%), ze schematami ENZ+ADT jest terapią następną (35%) i DOC (30%) na drugim skraju skali.
Zhou 2023 [57]	**Populacja docelowa**: dorośli pacjenci z mHSPC *high-volume* **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, Cochrane (do 05.2022 r.) **Metodyka badań włączonych do przeglądu**: RCT **Analiza danych**: ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	ABI + ADT ENZ + ADT APA + ADT rezvilutamide + ADT DOC + ADT ABI+ DOC + ADT DAR + DOC + ADT ENZ +DOC +ADT	11 / 6 708 (dla DAR: 1 / 1005)	• OS • PFS	Terapia DAR + DOC + ADT istotnie wydłuża przeżycie całkowite w stosunku do terapii dwuskładnikowej DOC + ADT, APA + ADT oraz samego ADT u pacjentów wysoce obciążonych przerzutami. Różnice w porównaniu do schematu ENZ + ADT nie są istotne, jednak to terapia trójlekowa ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą w tym obszarze. W odniesieniu do PFS, podobnie, terapia trójskładnikowa DAR + DOC + ADT wykazuje wyższą skuteczność względem szeregu opcji terapeutycznych: rezvilutamidu + ADT, ENZ + ADT, DOC + ADT, APA + ADT, ABI + ADT i samego ADT. Prawdopodobieństwo, że jest to terapia najskuteczniejsza w tym obszarze – jest najwyższe.

ARPI – inhibitory szlaku receptora androgenowego drugiej generacji;
a) 5544 pacjentów w analizie OS oraz 5725 w analizie PFS;
b) Liczba pacjentów odnosi się do liczby chorych leczonych schematem trójlekowym w połączeniu z DOC i ADT

8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, na które napotkano w trakcie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z niektórymi z komparatorów, a co za tym idzie konieczność wnioskowania o względnej skuteczności i bezpieczeństwie w oparciu o wyniki porównania pośredniego.
2. W poszczególnych badaniach włączonych do NMA uwzględniano różne okresy obserwacji.
3. W poszczególnych badaniach włączonych do NMA uwzględniano różne schematy leczenia, w szczególności w zakresie równoczesnego stosowania DOC, przez co wnioskowanie na temat względnego bezpieczeństwa DAR i pozostałych komparatorów było utrudnione. Z uwagi na wspomniane różnice, w przypadku analizy bezpieczeństwa, odstąpiono od porównywania pośredniego z dostosowaniem w tym zakresie. Ograniczono się do zestawienia częstości zdarzeń raportowanych dla danego schematu w poszczególnych badaniach.
4. W badaniach ARCHES i LATITUDE istniała możliwość zmiany leczenia w grupie PLC na interwencję ocenianą. W badaniu ARCHES z możliwości tej skorzystało 31% pacjentów, zaś w badaniu LATITUDE 12%. Wyniki HR uwzględnione w NMA nie były dostosowane do zmiany leczenia. Uwzględnienie nieskorygowanych współczynników HR z badań ARCHES i LATITUDE lepiej odzwierciedla praktykę kliniczną – możliwość zastosowania ARPI w kolejnej linii leczenia, jeśli nie były wcześniej stosowane. Podejście to zostało poparte przez Komitet oceniający w analizie NICE TA74155 [60].
5. Występowanie różnic w sposobie definiowania punktów końcowych, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji. Niemniej każdorazowo uwzględniano definicje jak najbardziej odpowiadające definicji z badania ARASENS. Poprzez wybór najbardziej porównywalnych definicji z poszczególnych badań starano się zminimalizować różnice w definicjach w największym możliwym stopniu. W celu sprawdzenia rzetelności uzyskanych wyników analizę przeprowadzono dla dwóch scenariuszy podstawowego dla PFS i alternatywnego dla TTP, wpływ na wyniki był nieznaczny. Należy podkreślić, że PFS ma charakter uzupełniający, a sposób definiowania kluczowego punktu końcowego – OS, był spójny.

9. Wnioski końcowe

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE DAR + DOC + ADT VS PLC + DOC + ADT

U pacjentów z mHSPC terapia z zastosowaniem DAR + DOC + ADT prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardem postępowania w Polsce, tj. DOC + ADT. Istotne statystycznie różnice uzyskano pomimo, że w grupie kontrolnej u znacznego odsetka pacjentów zastosowano kolejną terapię systemową przedłużającą życie. Korzystny efekt leczenia DAR obserwowano w niemal wszystkich analizowanych podgrupach, w tym również u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami. Schemat DAR + DOC + ADT w porównaniu z terapią DOC + ADT prowadzi również do istotnego statystycznie opóźnienia progresji do kolejnego stadium choroby (CRPC), a także do opóźnienia wystąpienia pozostałych drugorzędowych punktów końcowych. Dodanie DAR do schematu terapeutycznego nie zwiększało w znamienny statystycznie sposób ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o nasileniu w stopniu ≥3, czy zdarzeń o charakterze ciężkim (Tabela 37). Generalnie, częstość występowania, nasilenie i charakter działań niepożądanych były zgodne z ustalonymi profilami bezpieczeństwa terapii deprywacji androgenów i DOC.

Tabela 37.
Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT (badanie ARASENS)

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI] / % pts	N	Mediana [95% CI] / % pts	HR / RR [95% CI]	p
Skuteczność						
OS [mies.]	651	NR [NR; NR]	654	48,9 [44,4; NR]	**HR = 0,68 [0,57; 0,80]**	<0,0001
Czas do progresji do CRPC [mies.]		NR [NR; NR]		19,1 [16,5; 21,8]	**HR = 0,36 [0,30; 0,42]**	<0,0001
Czas do progresji do CRPC lub zgonu [mies.]		bd		bd	**HR = 0,42 [0,36; 0,48]**	bd
Czas do wystąpienia progresji bólu [mies.]		NR [30,5; NR]		27,5 [22,0; 36,1]	**HR = 0,79 [0,66; 0,95]**	0,0058
Przeżycie wolne od SSE [mies.]		51,2 [47,2; NR]		39,7 [36,0; 42,3]	**HR = 0,61 [0,52; 0,72]**	<0,0001
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej [mies.]		NR [NR; NR]		25,3 [23,1; 28,8]	**HR = 0,39 [0,33; 0,46]**	<0,0001
Czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni [mies.]		NR [NR; NR]		NR [NR; NR]	**HR = 0,69 [0,52; 0,91]**	0,0037
Czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą [mies.]		19,3 [13,8; 24,8]		19,4 [15,4; 27,6]	**HR =** 1,04 [0,89; 1,22**]**	0,59

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT	
	N	Mediana [95% CI] / % pts	N	Mediana [95% CI] / % pts	HR / RR [95% CI]	p
Bezpieczeństwo						
AE ogółem	652	99,5%	650	98,9%	RR = 1,01 [0,997; 1,02]	bd
AE ogółem w st. ≥3		70,2%		67,5%	RR = 1,04 [0,97; 1,12]	bd
SAE ogółem		44,8%		42,3%	RR = 1,06 [0,94; 1,20]	bd
AE związane z leczeniem		52,1%		47,4%	RR = 1,10 [0,99; 1,23]	bd
AE prowadzące do zgonu		4,1%		4,0%	RR = 1,04 [0,61; 1,75]	bd

[redacted]

Porównanie bezpieczeństwa DAR względem pozostałych schematów leczenia było w znacznym stopniu utrudnione ze względu na komponentę DOC stosowaną w schemacie leczenia. Niemniej, na podstawie częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych schematów terapeutycznych, można wnioskować, że ogólny profil bezpieczeństwa DAR + DOC + ADT jest nie gorszy od profilu innej terapii trójlekowej, tj. ABI + DOC + ADT, z jednocześnie mniejszym ryzykiem występowania nadciśnienia u chorych leczonych DAR. W porównaniu ze schematami nie zawierającymi komponenty DOC (ABI + ADT i ENZ + ADT), terapia DAR + DOC + ADT może prowadzić do zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych 3 stopnia oraz neutropenii.

[redacted]

10. Dyskusja

W populacji pacjentów z wrażliwym na kastrację, rozsianym rakiem gruczołu krokowego aktualnie standardem postępowania jest ADT, przy czym u chorych którzy nie mają przeciwskazań do chemioterapii preferowane są schematy z docetakselem. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że największe korzyści kliniczne odnoszą pacjenci, u których stosowane są schematy trójlekowe, w tym DAR + DOC + ADT (patrz rozdz. 3 w Analizie Problemu Decyzyjnego [3]). Tym niemniej, w warunkach polskich aktualnie najczęściej stosowany jest schemat DOC + ADT, który w świetle danych zebranych na etapie APD stanowi główny komparator w analizach HTA. Ponadto, z uwagi na trwający proces refundacyjny dla schematu ENZ + ADT w populacji zbliżonej do docelowej, w ramach analiz HTA również ta opcja terapeutyczna została uwzględniona w gronie komparatorów.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej ukierunkowany na identyfikacje badań porównujących schemat DAR + DOC + ADT z komparatorami w sposób bezpośredni lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z głównym komparatorem (DOC + ADT) cechujące się poprawną metodyką, wysoką wiarygodnością oraz niskim ryzykiem błędów systemicznych we wszystkich ocenianych obszarach, a także z odpowiednio długim okresem obserwacji wystarczającym do wykazania różnic w zakresie śmiertelności, i to pomimo dostępności skutecznych opcji terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia [16]. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowo 8 badań RCT umożliwiających stworzenie sieci połączeń pomiędzy schematem DAR + DOC + ADT oraz komparatorami (DOC + ADT, ABI + DOC + ADT, ABI + ADT i ENZ + ADT), w tym 2 badania z podwójnym zaślepieniem (oceniające ENZ + ADT względem ADT i ABI + ADT względem ADT) oraz 6 badań przeprowadzonych metodą otwartej próby (dotyczących porównania DOC + ADT względem ADT i ABI + DOC + ADT względem DOC + ADT), różniących się liczebnością próby oraz wiarygodnością metodyczną.

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że dodanie DAR do schematu DOC + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie i klinicznie poprawy rokowania zarówno pod względem kontroli choroby, jak również śmiertelności. W grupie otrzymującej DAR odnotowano ok. 60-procentową poprawę przeżycia wolnego od progresji oraz wydłużenie mediany przeżycia wolnego progresji, która w grupie kontrolnej wynosiła 19 mies. a grupie badanej nie została osiągnięta pomimo stosunkowo długiego okresu obserwacji (mediana >40 mies.). Kontrola choroby, definiowana jako przeżycie wolne od progresji do CRPC, przekładała się również na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji ITT (HR = 0,68 [0,57; 0,80]). Analiza w podgrupach wykazała, że korzyści dotyczą wszystkich subpopulacji niezależnie od obecności określonych charakterystyk wyjściowych zarówno demograficznych jak i związanych z obciążeniem chorobą czy stanem klinicznym, a co najważniejsze istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego dotyczyło również pacjentów, którzy w praktyce klinicznej będą głównymi kandydatami do terapii trójlekowej tj. podgrupy o wysokim ryzyku

związanym z chorobą oraz podgrupy o wysokim obciążeniu przerzutami. Istotne statystycznie różnice względem PLC odnotowano również w podgrupie niskim ryzyku związanym z chorobą, natomiast w podgrupie niskim obciążeniu przerzutami różnica nie była wprawdzie istotna statystycznie, aczkolwiek może to być związane z niską liczebnością tej podgrupy, o czym świadczą wartości estymaty dla HR (zbliżone jak w populacji ogólnej) oraz brak interakcji pomiędzy podgrupami.

Mediana przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej wyniosła ok. 4 lata, natomiast w grupie otrzymującej DAR nie została osiągnięta ani mediana przeżycia całkowitego ani mediana przeżycia wolnego od progresji do CRPC, co oznacza że okresie obserwacji ponad 50% pacjentów leczonych schematem trójlekowym pozostawało przy życiu bez oznak progresji choroby. Oznacza to, że zastosowanie schematu DAR + DOC + ADT znacznie poprawia rokowanie, nawet u pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego, w pewnym sensie przekształcając chorobę dotychczas nieuleczalną na zbliżoną do choroby przewlekłej.

W grupie kontrolnej, po stwierdzeniu progresji choroby, u ponad 75% pacjentów stosowano terapię kolejnej linii, w tym u większości schematy zawierające ARPI, a więc o udowodnionym wpływie na poprawę przeżycia całkowitego. Pomimo tego, w grupie kontrolnej śmiertelność utrzymywała się na wyższym poziomie, niż w ramieniu stosującym terapię trójlekową już w pierwszej linii mHSPC. Obserwacje te przemawiają za tym, aby w tej grupie chorych rozpoczynać terapię I linii od schematu trójlekowego, co znalazło swoje odzwierciedlenie w zaleceniach wytycznych praktyki klinicznej (patrz rozdz. 3 w Analizie Problemu Decyzyjnego [3]).

[redacted]

Ogólny profil bezpieczeństwa schematu DAR + DOC + ADT wydaje się być zbliżony do schematu DOC + ADT, o czym świadczy brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka AE ogółem, SAE ogółem, a także ryzyka AE prowadzących do zaprzestania terapii. Szczegółowa analiza dot. poszczególnych dolegliwości i zdarzeń wskazuje, że w grupie DAR wyższy był odsetek pacjentów z nadciśnieniem, pogorszeniem apetytu, podwyższonym AST oraz z gorączką neutropeniczną, natomiast niższy był odsetek pacjentów z niewydolnością serca oraz odsetek osób doświadczających bólów kości. Redukcja odsetka pacjentów doświadczających bólów kości w grupie DAR jest spójna z pozostałymi wynikami badania ARASENS, w tym wydłużeniem czasu do terapii opioidami oraz wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego.

Wyniki niniejszej analizy są spójne z innymi opracowaniami wtórnymi wskazującymi na przewagę schematów trójlekowych nad DOC + ADT [39–41, 48] w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego,

a także z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej wskazującymi na DAR + DOC + ADT jako opcję preferowaną u wszystkich pacjentów z mHSPC w I linii leczenia, podczas gdy terapie dwulekowe są wskazywane jako opcje alternatywne (patrz rozdz. 3 w Analizie Problemu Decyzyjnego [3]).

Podsumowując, schemat trójlekowy DAR + DOC + ADT w porównaniu z aktualnym standardem postępowania (DOC + ADT) wydłuża zarówno przeżycie wolne od progresji, jak również przeżycie całkowite, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [redacted]

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku 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. Dostęp: http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074.
3. [redacted] (2023) Analiza problemu decyzyjnego. Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting.
4. Tilak R. (2022) 3807: Update Systematic Literature Review to Assess the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Treatments for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. (Dane poufne). BresMed.
5. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/current.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
7. Pilkington H, Tyas E, Candlish J. (2022) 3304d: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Alternative Treatments for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Version 5.0. (Dane poufne). Lumanity.
8. Santamaria F, Lee B, Candlish J. (2023) Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Alternative Treatments for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer – Poland adaptation. (Dane poufne). Lumanity.
9. Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials (Aktualizacja 2016). Dostęp: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list (10.5.2023).
10. Dias S, Sutton A, Welton N, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: Subgroups, Meta-regression, Bias and Bias Adjustment. 2011. (Aktualizacja 2012). Dostęp: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list (10.5.2023).
11. Dias S, Welton N, Sutton A, Caldwell D, Lu G, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2011. (Aktualizacja 2014). Dostęp: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list (10.5.2023).
12. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Boersma C, Thompson D, Larholt KM, Diaz M, Barrett A. (2011) Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value in Health* 14(4):429–437.
13. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van Der Linde A. (2002) Bayesian Measures of Model Complexity and Fit. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology* 64(4):583–639.
14. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JPT. (2014) Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Statist. Med.* 34(6):984–998.
15. Valkenhoef G, Dias S, Ades AE, Welton NJ. (2016) Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. *Res. Syn. Meth.* 7(1):80–93.
16. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, i in. (2022) Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132–1142.
17. Bayer. *A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer*. 2023.
18. EMA. *EMA/80060/202 Assessment report - Nubeqa (darolutamide)*.

19. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Shore N, Kopyltsov E, Kalebasty AR, Bögemann M, Ye D, Cruz F, Suzuki H, Kapur S, Srinivasan S, i in. (2023) Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *JCO*JCO.23.00041.
20. Parnis F, Tombal B, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Rezazadeh Kalebasty A, Alekseev BY, Montesa Pino A, Ye D, Melo Cruz FJS, Tammela T, Suzuki H, i in. (2022) 173P Clinical outcomes in stratification subgroups in the ARASENS study in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Annals of Oncology* 33:S1501–S1502.
21. Fizazi K, Smith MR, Hussain M, Saad F, Sternberg C, Crawford ED, Aragon-Ching JB, Thiele S, Kapur S, Mohamed AF, Srinivasan S, Li R, Kuss I, Joensuu H, Tombal B. (2022) 1360MO Quality of life and patient-relevant endpoints with darolutamide in the phase III ARASENS study. *Annals of Oncology* 33:S1162.
22. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 37(32):2974–2986.
23. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, i in. (2022) Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 40(15):1616–1622.
24. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, i in. (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373(8):737–746.
25. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, i in. (2018) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *JCO* 36(11):1080–1087.
26. Tripathi A, Chen Y-H, Jarrard DF, Hahn NM, Garcia JA, Dreicer R, Liu G, Hussain MHA, Shevrin DH, Cooney MM, Eisenberger MA, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, i in. (2022) Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): An analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. *JCO* 40(16_suppl):5081–5081.
27. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, i in. (2013) Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14(2):149–158.
28. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero J-M, Culine S, i in. (2016) Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European Urology* 70(2):256–262.
29. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377(4):352–360.
30. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. (2019) 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. *The Lancet Oncology* 20(5):686–700.
31. 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 J-F, Hasbini A, i in. (2022) 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 2 × 2 factorial design. *The Lancet* 399(10336):1695–1707.
32. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, i in. (2017) Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377(4):338–351.
33. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, Brawley CD, Chowdhury S, Cross WR, Dearnaley DP, de Bono JS, Diaz-Montana C, Gilbert D, Gillessen S, Gilson C, i in. (2022) Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Intl Journal of Cancer* 151(3):422–434.
34. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, Brawley CD, Calvert J, Chowdhury S, Cook A, Cross W, Dearnaley DP, Douis H, Gilbert D, Gillessen S, i in. (2019) Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology* 30(12):1992–2003.

35. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillessen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, i in. (2018) Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Annals of Oncology* 29(5):1235–1248.
36. Baboudjian M, Roubaud G, Fromont G, Gauthé M, Beauval J-B, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, Fiard G, Mathieu R, Ruffion A, Rouprêt M, Renard-Penna R, Sargos P, i in. (2022) What is the ideal combination therapy in de novo, oligometastatic, castration-sensitive prostate cancer? *World J Urol*.
37. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. (2023) Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. *European Urology Oncology*S2588931123000019.
38. Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, Xu M, Zhou H, Liu X. (2023) Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1134719.
39. Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. (2022) Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer* 173:276–284.
40. Dou M, Liang H, Liu Y, Zhang Q, Li R, Chen S, Shi B. (2023) Based on ARASENS trial: efficacy and safety of darolutamide as an emerging option of endocrinotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer—an updated systematic review and network meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*.
41. Fallara G, Robesti D, Nocera L, Raggi D, Marandino L, Belladelli F, Montorsi F, Malavaud B, Ploussard G, Necchi A, Martini A. (2022) Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 110:102441.
42. Jian T, Zhan Y, Hu K, He L, Chen S, Hu R, Lu J. (2022) Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 13:955925.
43. Lee YS, Kim SH, Tae JH, Chang IH, Kim T-H, Myung SC, Kim M, Nguyen TT, Choi J, Kim JH, Kim JW, Choi SY. (2023) Oral chemotherapeutic agents in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate International* 11(3):159–166.
44. Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, Messina C, Altavilla A, Cattrini C, Mennitto A, Maiello E, Di Maio M. (2022) Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 7(5):100575.
45. Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, Preisser F, Tian Z, Tilki D, Steuber T, Karakiewicz PI, Chun FKH. (2023) Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Focus* 9(1):96–105.
46. Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, Tian Z, Tilki D, Steuber T, Karakiewicz PI, Chun FKH, Mandel P. (2023) Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus*S2405-4569(23)00094–9.
47. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, Schwenkglenks M, Puhan MA. (2022) Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *European Urology Oncology* 5(6):605–616.
48. Omrčen T. (2022) Systemic Triple Therapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *ACC*.
49. Ramos-Esquivel A, Garita-Rojas E, Masis-Marroquín A. (2023) A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens. *Anti-Cancer Drugs* 34(3):405–412.
50. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, Singh P, Childs DS, Ravi P, Hussain SA, Murad MH, Boorjian SA, Sweeney C, Van Allen EM, Bryce AH. (2023) First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 9(5):635.
51. Roy S, Sayyid R, Saad F, Sun Y, Lajkosz K, Ong M, Klaassen Z, Malone S, Spratt DE, Wallis CJD, Morgan SC. (2022) Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Axis–targeted Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *European Urology Oncology* 5(5):494–502.
52. Sathianathen NJ, Pan HYC, Lawrentschuk N, Siva S, Azad AA, Tran B, Bolton D, Murphy DG. (2022) Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*S107814392200391X.
53. Wang L, Li C, Zhao Z, Li X, Tang C, Guan Z, Sun F, Gu J, Li N. (2023) Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 13:1104242.

54. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, Fukuokaya W, Shim SR, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, i in. (2022) Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 82(6):584–598.
55. Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, Mori K, Fukuokaya W, Petrov P, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pradere B, Kramer G, Kimura T, Shariat SF. (2023) Efficacy of Systemic Treatment in Prostate Cancer Patients With Visceral Metastasis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis. *J Urol* 210(3):416–429.
56. Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim SR, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Shariat SF, i in. (2023) Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 132(4):365–379.
57. Zhou Z, Liu S, Mei J, Liu T, Liu F, Zhang G. (2023) Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncol*1–8.
58. EMA. EMA. Darolutamide. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa (4.4.2023).
59. WHO. VigiAccess. Darolutamide. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (4.4.2023).
60. NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer Technology appraisal guidance [TA903]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615424991685 (1.8.2023).

12. Spis tabel

Tabela 1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS 13
Tabela 2. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS 15
Tabela 3. Lista badań włączonych do analizy 25
Tabela 4. Lista opracowań wtórnych dla DAR spełniających kryteria włączenia do analizy 25
Tabela 5. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – projekt badania 33
Tabela 6. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – kryteria włączenia i wykluczenia 35
Tabela 7. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – populacja 36
Tabela 8. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia 39
Tabela 9. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje PFS (scenariusz podstawowy) 42
Tabela 10. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje TTP (scenariusz alternatywny) 43
Tabela 11. OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 45
Tabela 12. OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – analiza w podgrupach (Smith 2022 [16], Parnis 2022 [20]) 47
Tabela 13. OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – dodatkowa analiza w podgrupach (Hussain 2023 [19]) 49
Tabela 14. Progresja choroby do stadium CRPC dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 49
Tabela 15. Czas do progresji bólu dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 50
Tabela 16. Przeżycie wolne od SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 51
Tabela 17. Czas do wystąpienia SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 52
Tabela 18. Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 53
Tabela 19. Czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 54
Tabela 20. Czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 55
Tabela 21. Czas do progresji PSA zgodnie z kryteriami PCWG3 dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Raport EMA [18]) 56
Tabela 22. Odpowiedź PSA dla porównania DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC w terapii mHSPC (Raport EMA [18]) 57
Tabela 23. Ocena nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + ADT + DOC w terapii mHSPC (Raport EMA [18]) 58
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC (Smith 2022 [16], Raport EMA [18]) 59
Tabela 25. Przeżycie całkowite – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów 65
Tabela 26. Przeżycie całkowite – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej ADT 66

Tabela 27. Przeżycie całkowite – skuteczność każdej ocenianej interwencji w porównaniu z pozostałymi wraz z określeniem stopnia niepewności 66
Tabela 28. PFS – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów (scenariusz podstawowy) 67
Tabela 29. PFS – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej ADT (scenariusz podstawowy) 68
Tabela 30. PFS – skuteczność każdej ocenianej interwencji w porównaniu z pozostałymi wraz z określeniem stopnia niepewności (scenariusz podstawowy) 68
Tabela 31. TTP – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów (scenariusz alternatywny) 69
Tabela 32. TTP – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej (scenariusz alternatywny) 69
Tabela 33. TTP – skuteczność każdej ocenianej interwencji w porównaniu z pozostałymi wraz z określeniem stopnia niepewności (scenariusz alternatywny) 70
Tabela 34. Zestawienie częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych dla ocenianej interwencji DAR + DOC + ADT oraz komparatorów 71
Tabela 35. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu DAR raportowanych przez WHO (stan na 04.04.2023 r.) [59] 74
Tabela 36. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych 77
Tabela 37. Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT (badanie ARASENS) 85
Tabela 38. Podsumowanie wyników NMA 86
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla DAR 99
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla DAR 100
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla DAR 100
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA 101
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA 103
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA 105
Tabela 45. Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej – aktualizacja przeszukania dla DAR 107
Tabela 46. Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla DAR 108
Tabela 47. Tabela publikacji z brakiem dostępu do pełnych tekstów 110
Tabela 48. Tabela publikacji uwzględnionych w przeszukaniu do NMA (materiały od klienta), które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy w warunkach Polski 110
Tabela 49. Tabela publikacji wykluczonych w przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy aktualizacji NMA 140
Tabela 50. Kryteria włączenia i wykluczenia badań przyjęte w analizie klinicznej otrzymanej od Zamawiającego 144
Tabela 51. Wyniki badań wykorzystane do przeprowadzenia NMA 154
Tabela 52. Wyniki oceny spełnienia założenia o proporcjonalności ryzyka dla punktów końcowych uwzględnionych w NMA 156
Tabela 53. Wykresy ryzyka log-skumulowanego dla punktów końcowych uwzględnionych w NMA 159
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ARASENS na podstawie Cochrane Handbook 193
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 w badaniach dla komparatorów 197
Tabela 56. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla komparatorów, dla głównego punktu końcowego – OS 198
Tabela 57. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych 200
Tabela 58. Badania w toku dla DAR 202
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT 203
Tabela 60. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration 204

Tabela 61. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne 208
Tabela 62. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II 211

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DAR....27
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie do NMA przeprowadzone 18.10.2021r. (materiały od klienta) 28
Rysunek 3. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania do NMA przeprowadzona 26.05.2022 r. (materiały od klienta)....29
Rysunek 4. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania do NMA 30
Rysunek 5. Schemat obrazujący sieć połączeń utworzoną na podstawie dostępnych badań dla DAR i komparatorów 38
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16] 46
Rysunek 7. OS dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC – analiza w podgrupach (Smith 2022 [16]) 48
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera: postęp choroby do CRPC dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16] 50
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji bólu dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [16] 51
Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera: przeżycie wolne od SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18] 52
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do wystąpienia pierwszego SSE dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18] 53
Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18] 54
Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera: czas rozpoczęcia terapii opioidami przez okres ≥7 kolejnych dni dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18] 55
Rysunek 14. Krzywa Kaplana-Meiera: czas pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18] 56
Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji PSA dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + DOC + ADT w terapii mHSPC [18]....57
Rysunek 16. Schemat obrazujący sieć połączeń utworzoną na podstawie dostępnych badań dla DAR 64
Rysunek 17. Przeżycie całkowite – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów 65
Rysunek 18. Przeżycie całkowite – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej ADT 65
Rysunek 19. PFS – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów (scenariusz podstawowy)....67
Rysunek 20. PFS – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej ADT (scenariusz podstawowy) 67
Rysunek 21. TTP – wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów (scenariusz alternatywny)....69
Rysunek 22. TTP – wyniki NMA dla porównania ocenianej interwencji i komparatorów względem grupy referencyjnej ADT (scenariusz alternatywny)....69
Rysunek 23. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik całkowity [18]....146
Rysunek 24. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik całkowity [18] 147
Rysunek 25. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej fizycznych objawów związanych z chorobą (DRS-P) [18] 147

Rysunek 26. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej fizycznych objawów związanych z chorobą (DRS-P) [18] 148
Rysunek 27. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej emocjonalnych objawów związanych z chorobą (DRS-E) [18] 148
Rysunek 28. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej emocjonalnych objawów związanych z chorobą (DRS-E) [18] 149
Rysunek 29. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TSE) [18] 149
Rysunek 30. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TSE) [18] 150
Rysunek 31. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej funkcjonowania dobrego samopoczucia (FWB) [18] 150
Rysunek 32. Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej funkcjonowania dobrego samopoczucia (FWB) [18] 151
Rysunek 33. Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie leczenia – skala nasilenia bólu [18] 151
Rysunek 34. Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie FU – skala nasilenia bólu [18] 152
Rysunek 35. Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie leczenia – uciążliwość dolegliwości bólowych [18] 152
Rysunek 36. Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie FU – uciążliwość dolegliwości bólowych [18] 153
Rysunek 37. Przeżycie całkowite – ocena pod kątem występowania niespójności w oparciu o podział na porównywane interwencje 165
Rysunek 38. PFS – ocena pod kątem występowania niespójności w oparciu o podział na porównywane interwencje 166
Rysunek 39. TTP – ocena pod kątem występowania niespójności w oparciu o podział na porównywane interwencje 166

Aneks A. Wyniki wyszukiwania badań

A.1. Strategia wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie pierwotne dla DAR

Tabela 39.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla DAR

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	149 669
2.	(prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract])	192 606
3.	(hormon*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR castrat*[Title/Abstract]) AND (respons*[Title/Abstract] OR sensitiv*[Title/Abstract] OR depend*[Title/Abstract] OR naive[Title/Abstract])	263 152
4.	hspc[Title/Abstract] OR hnpc[Title/Abstract] OR adpc[Title/Abstract] OR aspc[Title/Abstract] OR cspc[Title/Abstract] OR cnpc[Title/Abstract] OR mhspc[Title/Abstract] OR mhnpc[Title/Abstract] OR madpc[Title/Abstract] OR maspc[Title/Abstract] OR mcspc[Title/Abstract] OR mcnpc[Title/Abstract]	4 540
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	457 784
6.	"stage 3"[Title/Abstract] OR "stage 3c"[Title/Abstract] OR "stage iiic"[Title/Abstract] OR "stage 3b"[Title/Abstract] OR "stage iiib"[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR advanc*[Title/Abstract] OR unresect*[Title/Abstract] OR nonresect*[Title/Abstract] OR inoperable[Title/Abstract] OR "un resect*"[Title/Abstract] OR "un-resect*"[Title/Abstract] OR "non resect*"[Title/Abstract] OR "non-resect*"[Title/Abstract] OR m1[Title/Abstract] OR "m 1"[Title/Abstract]	1 763 600
7.	(late*[Title/Abstract] OR last[Title/Abstract]) AND stag*[Title/Abstract]	221 000
8.	(non[Title/Abstract] OR "not"[Title/Abstract] OR "un"[Title/Abstract]) AND (resect*[Title/Abstract] OR opera*[Title/Abstract])	636 599
9.	("not"[Title/Abstract] AND (amenabl*[Title/Abstract] OR suit*[Title/Abstract])) AND (surg*[Title/Abstract] OR opera*[Title/Abstract])	29 011
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 499 240
11.	#5 AND #10	85 860
12.	darolutamide[Title/Abstract] OR nubeqa[Title/Abstract] OR "odm 201"[Title/Abstract] OR odm201[Title/Abstract] OR "bay 1841788"[Title/Abstract] OR bay1841788[Title/Abstract]	284
13.	#11 AND #12	218
	Data przeszukania: 26.09.2023	

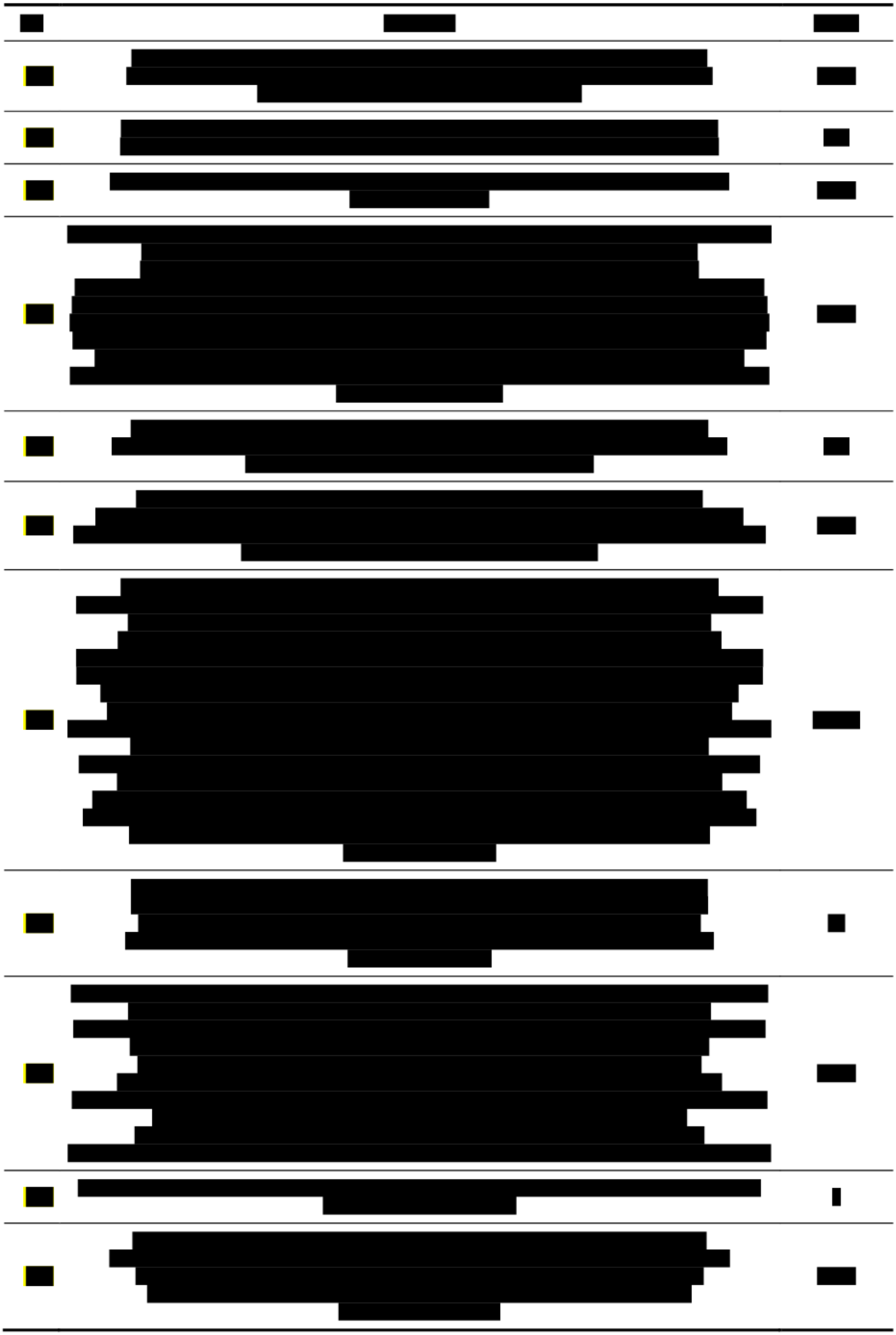
Tabela 40.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla DAR

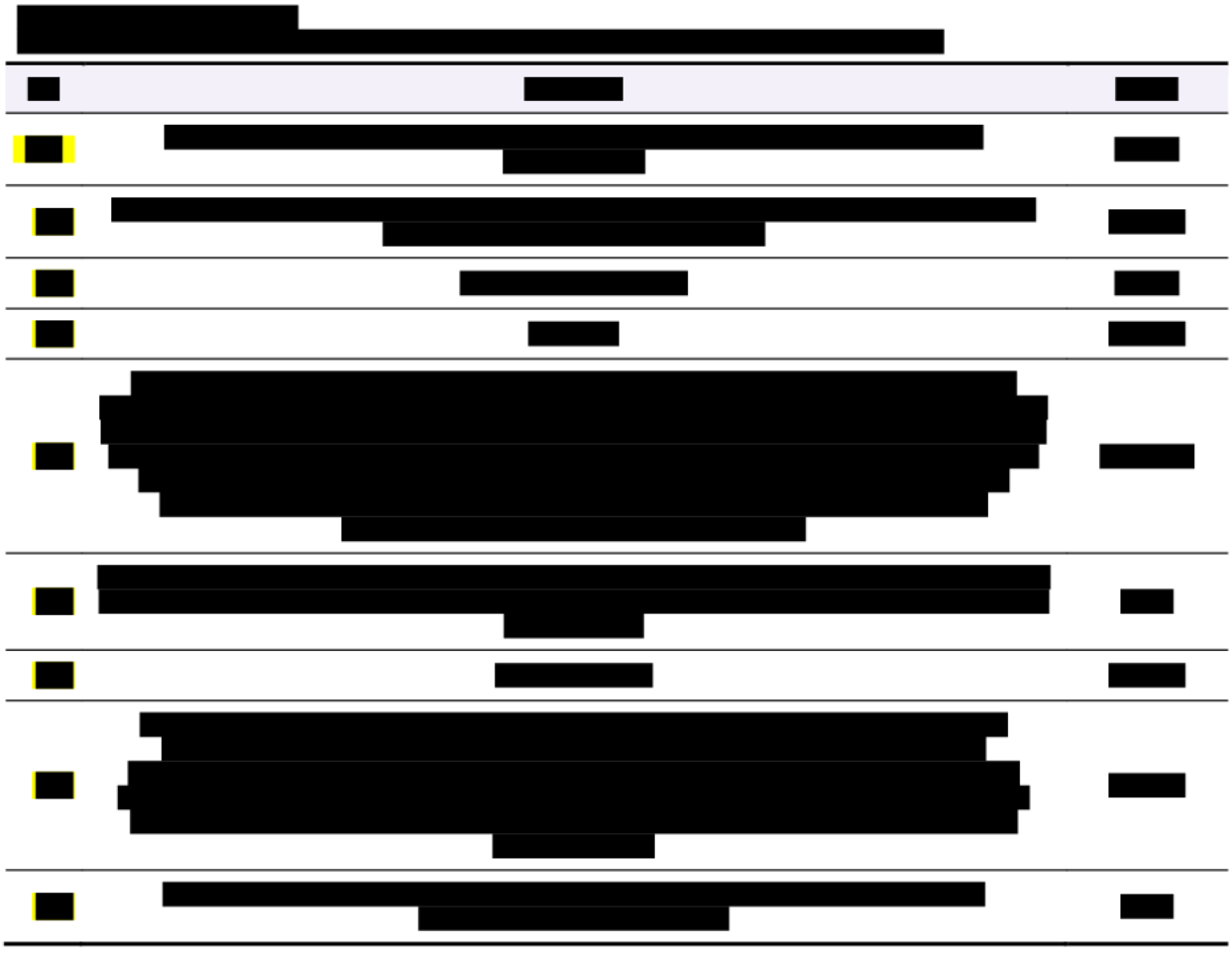
Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	((hormon* OR androgen* OR castrat*) NEAR/2 (respons* OR sensitiv* OR depend* OR naive)):ab,ti,kw	56 896
2.	((prostate OR prostatic) NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinom*)):ab,ti,kw	252 887
3.	'prostate carcinoma'/exp	36 185
4.	#1 OR #2 OR #3	305 088
5.	'stage 3':ab,ti,kw OR 'stage 3c':ab,ti,kw OR 'stage iiic':ab,ti,kw OR 'stage 3b':ab,ti,kw OR 'stage iiib':ab,ti,kw OR 'stage 4':ab,ti,kw OR 'stage iv':ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR (((non OR 'not' OR 'un') NEAR/2 (resect* OR opera*)):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR 'un resect*':ab,ti,kw OR 'un-resect*':ab,ti,kw OR 'non resect*':ab,ti,kw OR 'non-resect*':ab,ti,kw OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw) OR 'advanced cancer'/exp OR 'metastasis'/exp OR m1:ab,ti,kw OR 'm 1':ab,ti,kw	2 760 029
6.	hspc:ab,ti,kw OR hnpc:ab,ti,kw OR adpc:ab,ti,kw OR aspc:ab,ti,kw OR cspc:ab,ti,kw OR cnpc:ab,ti,kw OR mhspc:ab,ti,kw OR mhnpc:ab,ti,kw OR madpc:ab,ti,kw OR maspc:ab,ti,kw OR mcspc:ab,ti,kw OR mcnpc:ab,ti,kw	8 526
7.	#5 OR #6	2 766 205
8.	#4 AND #7	95 775
9.	darolutamide:ab,ti,kw OR nubeqa:ab,ti,kw OR 'odm 201':ab,ti,kw OR odm201:ab,ti,kw OR 'bay 1841788':ab,ti,kw OR bay1841788:ab,ti,kw	596
10.	#8 AND #9	461
	Data przeszukania: 26.09.2023	

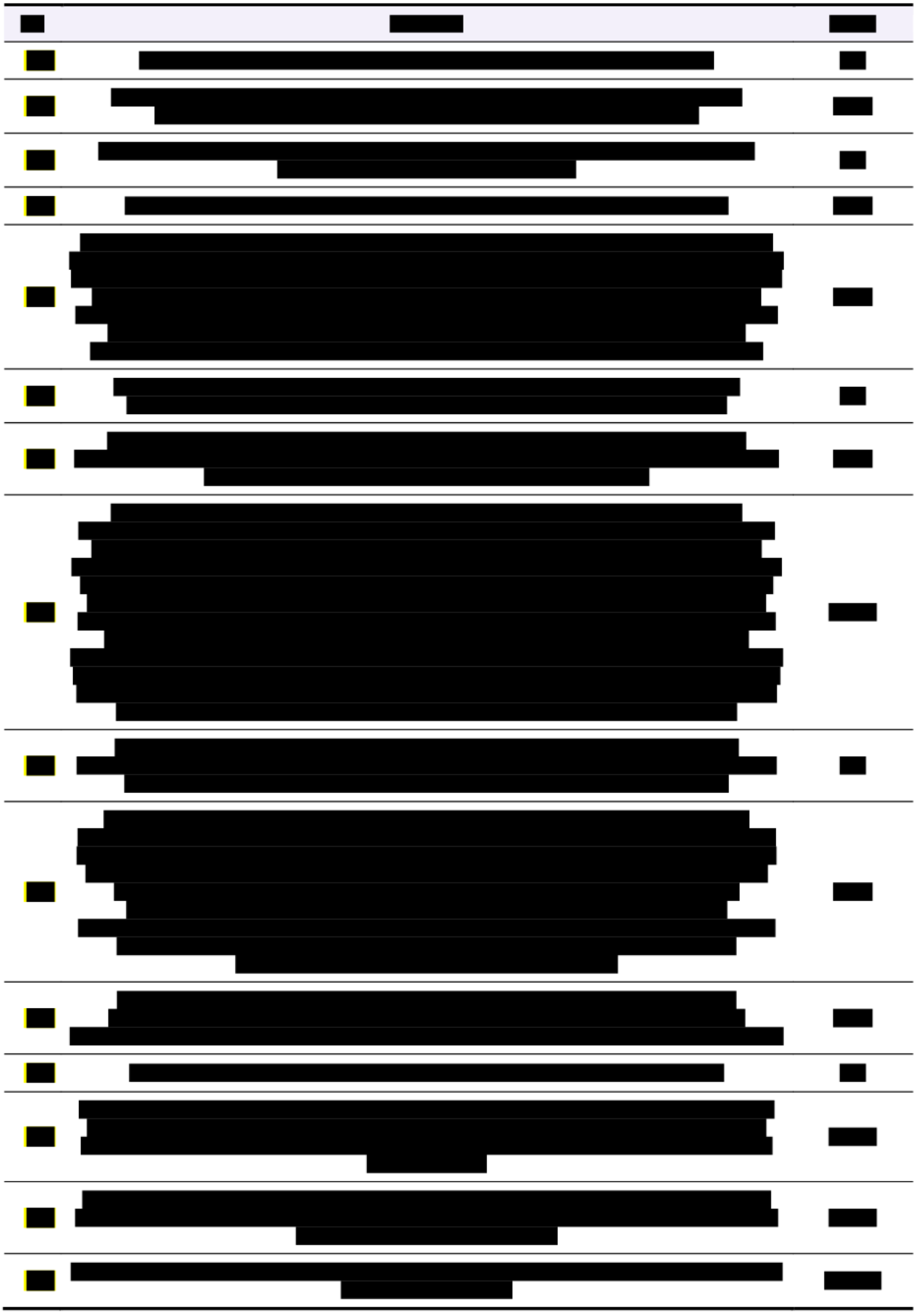
Tabela 41.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla DAR

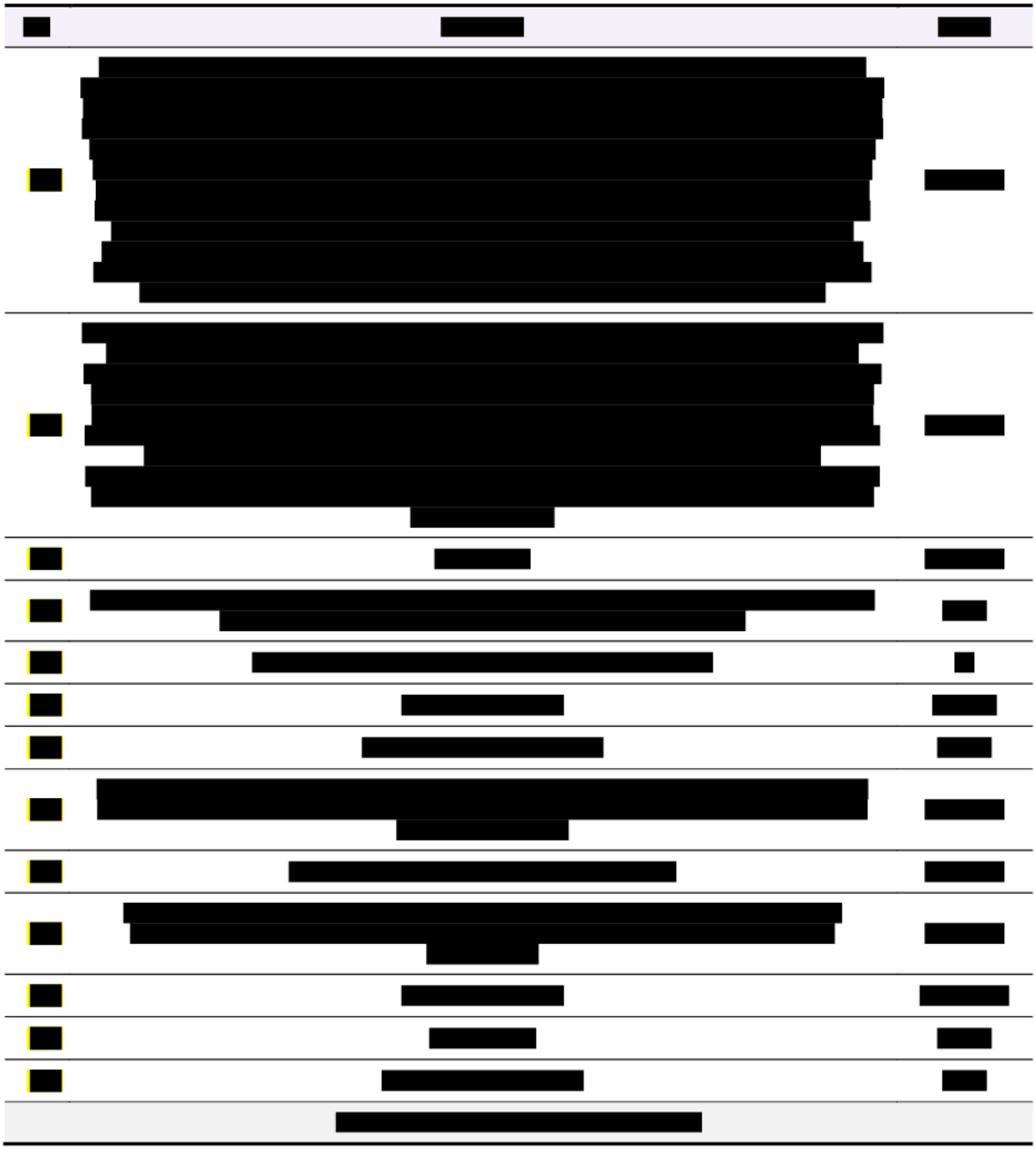
Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	7 603
2.	((hormon* OR androgen* OR castrat*) near/2 (respons* OR sensitiv* OR depend* OR naive)):ti,ab,kw	4 400
3.	((prostate OR prostatic) near/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw	16 871
4.	(hspc OR hnpc OR adpc OR aspc OR cspc OR cnpc OR mhspc OR mhnpc OR madpc OR maspc OR mcspc OR mcnpc):ti,ab,kw	436
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	20 214
6.	(stage 3 OR stage 3c OR stage iiic OR stage 3b OR stage iiib OR "stage 4" OR "stage iv" OR metasta* OR advanc* OR unresect* OR nonresect* OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR m1 OR "m 1"):ti,ab,kw	278 679
7.	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	6 562
8.	((late* OR last) near/2 stag*):ti,ab,kw	2 553
9.	((non OR "not" OR un) near/2 (resect* OR opera*)):ti,ab,kw	4 590
10.	(("not" near/2 (amenabl* OR suit*)) near/2 (surg* OR opera*)):ti,ab,kw	286
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	282 295
12.	#5 AND #11	9 328

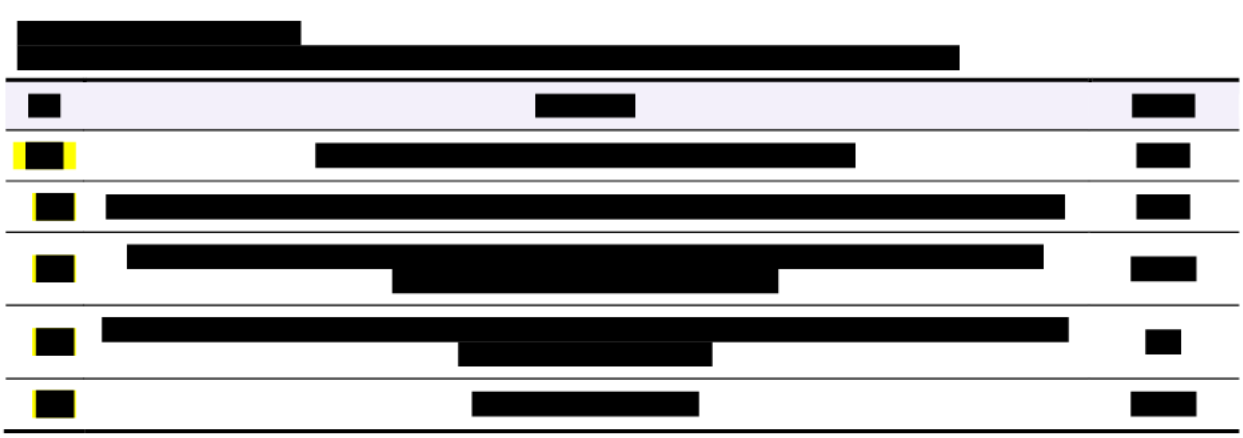
Lp.	Zapytanie	Wynik
13.	(darolutamide OR nubeqa OR "odm 201" OR odm201 OR "bay 1841788" OR bay1841788):ti,ab,kw	207
14.	#12 AND #13	175
	Data przeszukania: 26.09.2023	

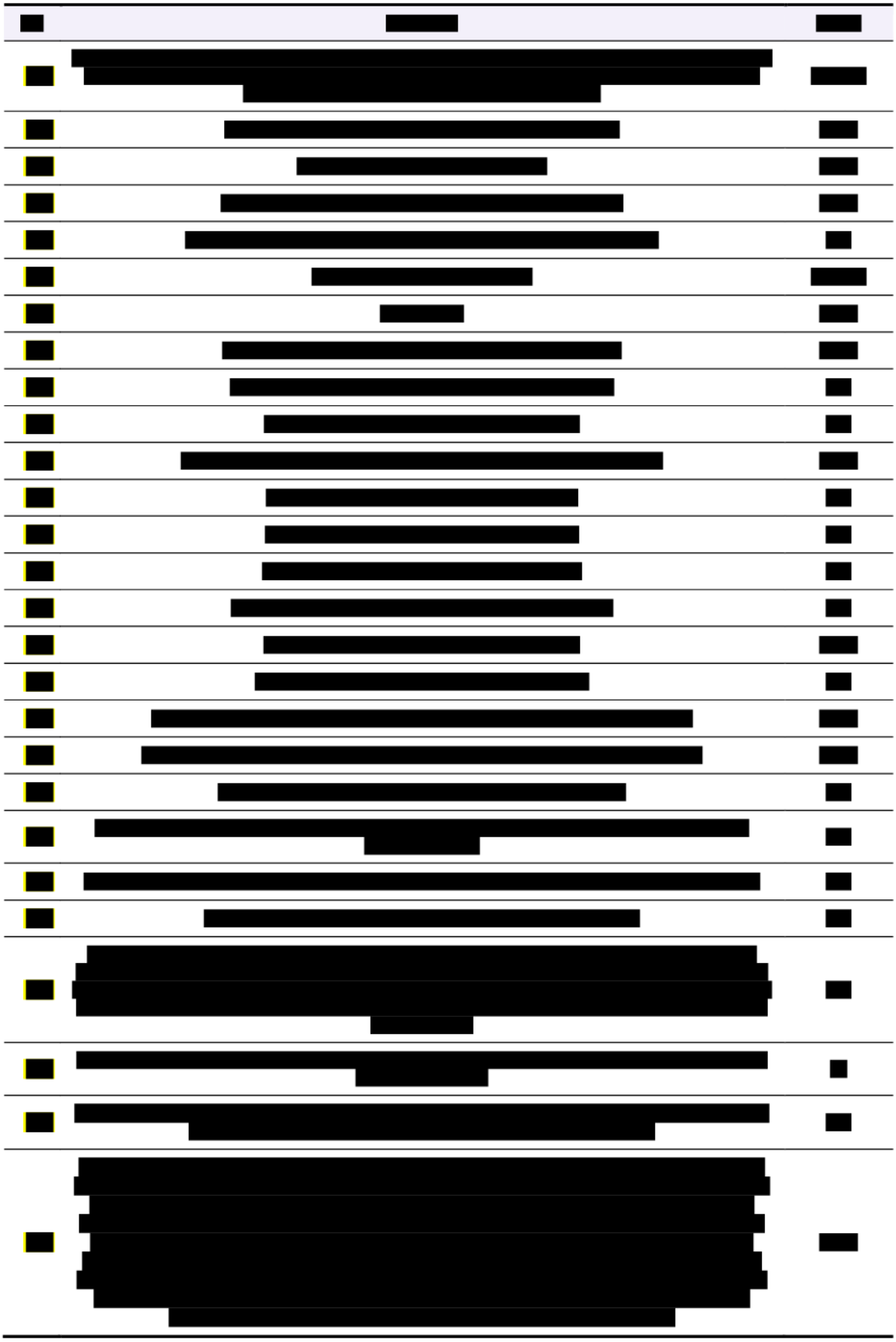


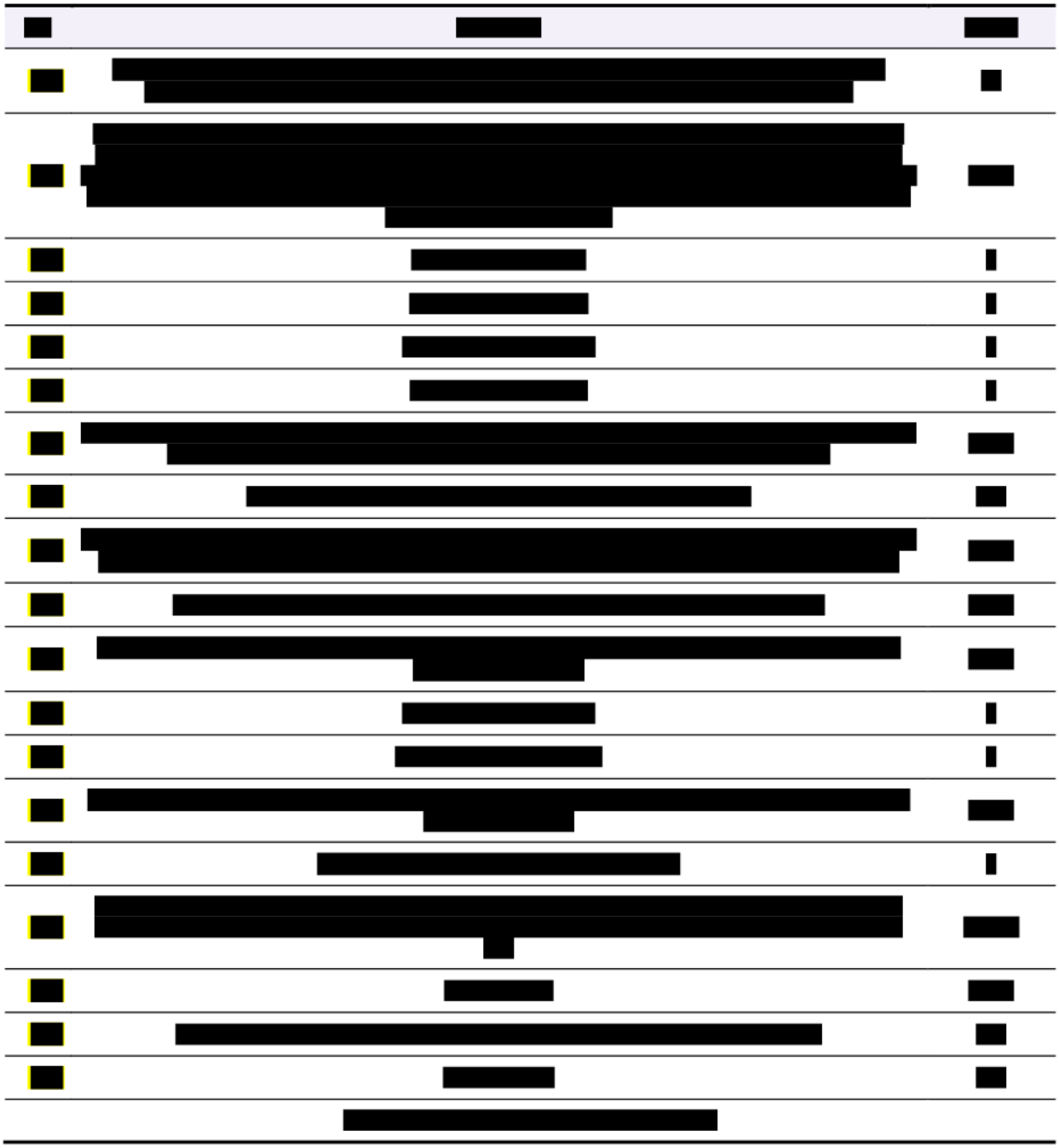












A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 45.
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej – aktualizacja przeszukania dla DAR

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://meetinglibrary.asco.org/)	darolutamide	3 (0)
American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancer Symposium (ASCO-GU) (https://meetinglibrary.asco.org/)	darolutamide	5 (0)

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
European Society for Medical Oncology (ESMO) (https://www.esmo.org/meetings)	darolutamide	0 (0)
American Urologic Association (AUA) Annual Meeting (https://www.auanet.org/)	darolutamide	3 (0)
European Association of Urology (EAU) Annual Congress (https://uroweb.org/)	darolutamide	2 (0)

A.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej oraz badania niedostępne

Tabela 46.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla DAR

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Batra 2021	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Geriatr Oncol. 2021 Jun;12(5):687-695.
2.	Crawford 2018	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Urol. 2018 Nov;200(5):956-966.
3.	Crawford 2020	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Cancer Manag Res. 2020 Jul 13;12:5667-5676.
4.	Drago 2020	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Natl Cancer Inst. 2021 113(5): djaa134.
5.	Gangwish 2023	populacja	Badanie retrospektywne, w którym wyniki przedstawiono łącznie dla populacji pacjentów z HSPC i CRPC.	Urology. 2023 Jan 2:S0090-4295(22)01099-8.
6.	Ong 2023	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	BMC Urol. 2023 Jan 6;23(1):4.
7.	Orme 2022	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Oncologist. 2022 Mar 4;27(2):110-124.
8.	Pyrgidis 2021	populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Hormones (Athens). 2021 Mar;20(1):73-84.
9.	Smith 2022	punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania ARSENS, brak dodatkowych punktów końcowych względem publikacji głównej.	Journal of clinical oncology. 2022;40:13.
10.	Jazayeri 2022	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Curr Opin Urol. 2022 May 1;32(3):283-291.
11.	McDonald 2022	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Curr Opin Support Palliat Care. 2022 Dec 1;16(4):234-239.
12.	Merseburger 2022	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Dtsch Arztebl Int. 2022 Sep 16;119(37):622-632.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
13.	Swami 2020	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Trends Cancer. 2020 Aug;6(8):702-715.
14.	CTRI/2021/03/032172 2021	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032172. 2021
15.	EUCTR2015-002590-38-NL 2016	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002590-38-NL. 2016
16.	EUCTR2020-003093-48-LV 2020	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LV. 2020
17.	EUCTR2022-000082-41-ES 2022	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000082-41-ES. 2022
18.	Haider 2020	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2020;16:121.
19.	Joyce 2022	typ publikacji	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Urology. 2022;207:e457.
20.	Kp H 2022	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2022;40:6_suppl.TPS200.
21.	Marandino 2020	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Annals of Oncology. 2020;31:S539-S540.
22.	NCT04736199 2021	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04736199. 2021
23.	NCT05116475 2021	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05116475. 2021
24.	PER-110-20 2021	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-20. 2021
25.	Shore 2022	typ publikacji	Badanie obserwacyjne opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:403.
26.	Shore 2022	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:TPS5111.
27.	Smith 2022	typ publikacji	Materiał informacyjny nt. badania ARASENS.	Future Oncol. 2022 Jul;18(21):2585-2597.
28.	Smith 2017	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	European urology, supplements. 2017;16:e356–357.
29.	Smith 2017	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2017;35:TPS5092.
30.	Smith MR 2018	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2018;36: 6_suppl.TPS383.
31.	Tombal B 2017	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Annals of oncology. 2017;28:v291–v292.
32.	Tombal BF 2018	typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2018;36: 6_suppl.TPS406.
33.	Vignani 2020	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Tumori. 2020;106:138.

Tabela 47.
Tabela publikacji z brakiem dostępu do pełnych tekstów

Lp.	Publikacja	Referencja
1.	Nowakowska 2023	JAMA Oncol. 2023 Jul 1;9(7):930-937. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0998. PMID: 37227736; PMCID: PMC10214180
2.	Afferi 2023	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Apr 13. doi: 10.1038/s41391-023-00668-0. Epub ahead of print. PMID: 37055663.
3.	Mitsogianni 2023	Expert Opin Pharmacother. 2023 Aug 7:1-10. doi: 10.1080/14656566.2023.2244415. Epub ahead of print. PMID: 37545430.

Tabela 48.
Tabela publikacji uwzględnionych w przeszukaniu do NMA (materiały od klienta), które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy w warunkach Polski

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Crawford 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Crawford ED, Smith MR, Tombal B, Kuss I, Joensuu H and Saad F. Overall safety and incidences of adverse events by time interval with darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in the phase 3 arasens trial. J Urol. 2022
2.	Saad 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Saad F, Hussain MHA, Tombal BF, Kuss I, Joensuu H and Smith MR. Association of prostate-specific antigen (PSA) response and overall survival (OS) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase 3 ARASENS trial. J Clin Oncol. 2022.
3.	Smith 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Smith M, Saad F, Hussain M, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ODM-201 vs. placebo in combination with standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ARASENS). Eur Urol Supplements. 2017; 16: e356-e7
4.	Smith 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Smith MR, Hussain MHA, Saad F, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. J Clin Oncol. 2022
5.	Smith 2017a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Smith MR, Saad F, Hussain M, et al. ARASENS phase 3 trial of ODM-201 in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2017; 35: TPS5092-TPS
6.	Smith 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Smith MR, Saad F, Hussain M, et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2018; 36: TPS383-TPS.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
7.	Bayer [Darolutamide] CSR	inne	Brak dostępu do dokumentu CSR.	Bayer [Darolutamide] CSR. A randomized, double–blind, placebo–controlled Phase III study of darolutamide (ODM–201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone–sensitive prostate cancer. 2022
8.	Alcaraz 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Alcaraz A, Szmulewitz RZ, Shore N, et al. ARCHES - The role of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Post hoc analyses of efficacy by baseline prostate-specific antigen (PSA) levels. Ann Oncol. 2020; 31: S523-S4
9.	Armstrong 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, et al. 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. J Clin Oncol. 2022
10.	Armstrong 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, et al. The efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: A post hoc analysis of ARCHES. J Clin Oncol. 2021; 39
11.	Armstrong 2021a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, et al. 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). Ann Oncol. 2021; 32: S1300-S1.
12.	Armstrong 2022a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Mottet N, Iguchi T, Haas GP, Stenzl A and Azad A. Radiographic progression in the absence of prostate-specific antigen (PSA) progression in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Post hoc analysis of ARCHES. J Clin Oncol. 2022
13.	Armstrong 2021b	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, et al. 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; 205: 1361-71
14.	Armstrong 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2019; 37

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
15.	Armstrong 2019a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. J Clin Oncol. 2019; 37
16.	Azad 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Azad A, Iguchi T, Alekseev B, Laird D, Stenzl A and Armstrong AJ. Prevalence of DNA damage repair (DDR) alterations in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) plus androgen deprivation therapy (ADT): ARCHES post hoc analysis. J Clin Oncol. 2022
17.	Azad 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Azad A, Villers A, Alekseev B, et al. 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. J Clin Oncol. 2021; 39
18.	Azad 2021a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Azad AA, Armstrong AJ, Alcaraz A, et al. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021; https://doi.org/10.1038/s41391-021-00436-y.
19.	Basso 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Basso U, Galetti TP, Armstrong A, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (MHSPC): The ARCHES trial. Eur Urol. 2019; 18: e3258
20.	Büren 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Büren MV, Armstrong AJ, Szmulewitz R, et al. Androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: ARCHES. Swiss Med Wkly. 2019; 149: 16S
21.	Caffo 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Caffo O, Armstrong AJ, Szmulewitz R, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormonesensitive prostate cancer (MHSPC): The ARCHES trial. Tumori. 2019; 105: 117-8
22.	Hong 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hong JH, Stenzl A, Szmulewitz RZ, et al. Arches-the role of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (MHSPC): Post hoc analyses of high and low disease volume and risk groups. Int J Urol. 2020; 27: 102-3

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
23.	Horvath 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Horvath L, Armstrong AJ, Szmulewitz R, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with Enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (MHSPC): The arches trial. Asia Pac J Clin Oncol. 2019; 15: 32-3
24.	Iguchi 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Iguchi T, Kimura G, Fukasawa S, et al. 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: 765-73
25.	Iguchi 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Iguchi T, Pu YS, Kimura G, et al. Post hoc analysis of East Asian subpopulation in arches, a phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (MHSPC). Int J Urol. 2020; 27: 96-7
26.	Iguchi 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Iguchi T, Villers A, Shore ND, Haas GP, Armstrong AJ and Stenzl A. Overall survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide or placebo plus androgen deprivation therapy who had prior local therapy: post hoc analysis of the phase 3 arches trial. J Urol. 2022.
27.	Saad 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Saad F, Armstrong AJ, Ivanescu C, et al. Impact of Enzalutamide (ENZA) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) patients with no/low urinary symptoms at baseline: Results from the ARCHES study. Eur Urol Open Sci. 2020; 19: e867-e8
28.	Sharifi 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sharifi N, Azad A, Patel M, Haas GP, Stenzl A and Armstrong AJ. The association of germline HSD3B1 genotype with outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with androgen deprivation therapy (ADT) with or without enzalutamide (ENZA) [ARCHES]. J Clin Oncol. 2022
29.	Shore 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Shore ND, Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, et al. Efficacy of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC) by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. J Clin Oncol. 2020; 38.
30.	Shore 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Shore ND, Crawford ED, Szmulewitz RZ, et al. Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on prostate-specific antigen-related outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide plus androgen deprivation therapy. Journal of Urology. 2020; 203: e249-e50

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
31.	Shore 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Shore ND, Crawford ED, Szmulewitz RZ, et al. Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on PSA-related outcomes in patients with mHSPC receiving enzalu-tamide plus ADT. Swiss Med Wkly. 2020; 150: 25S-6S.
32.	Shore 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Shore ND, Iguchi T, A.Villers, Alcaraz A and Gomez-Veiga F. PD34-07 Enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients who received prior antiandrogen therapy: post hoc analysis of arches AUA 2021. 2021
33.	Shore 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Shore ND, Iguchi T, Villers A, et al. Enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients who received prior antiandrogen therapy: Post hoc analysis of arches. J Urol. 2021, p. e585
34.	Stenz 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenz A, Azad A, Krivoshik A, Baron B, Hirmand M and Armstrong A. Efficacy and safety of enzalutamide plus ADT versus placebo plus ADT in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: The arches trial. Asia Pac J Clin Oncol. 2017; 13: 73
35.	Stenzl 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Dunshee C, Giorgi UD, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. Eur Urol. 2020; 78: 603-14
36.	Stenzl 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Dunshee C, Giorgi UD, et al. Health-related quality of life (HRoL) and pain progression with enzalutamide (N) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the ARCHS study. J Clin Oncol. 2019; 37
37.	Stenzl 2016	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Krivoshik A, Baron B, Hirmand M and Armstrong A. Efficacy and safety of enzalutamide plus androgen deprivation therapy vs placebo plus androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the ongoing ARCHES trial. Ann Oncol. 2016; 27: vi262
38.	Stenzl 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Shore ND, Villers A, et al. Clinical outcomes of patients with metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) with Prostate-Specific Antigen (PSA) decline to undetectable levels on enzalutamide (ENZA): post hoc analysis of ARCHES. Eur Urol. 2022, p. S778?S9
39.	Stenzl 2019a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak D, et al. Arches - Efficacy of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Prostate-specific antigen results. Journal of Urology. 2019; 201: e996

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
40.	Stenzl 2020a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak D, et al. ARCHES: Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by prior local and systemic treatment. Eur Urol Open Sci. 2020; 19: e865-e6
41.	Stenzl 2019b	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES - The role of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Post hoc analyses of high and low disease volume and risk groups. Ann Oncol. 2019; 30: v332-v3
42.	Szmulewitz 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Szmulewitz RZ, J.Holzbeierlein, Azad A, Gomez-Veiga F, Stenzl A and Armstrong AJ. Clinical outcomes and safety of enzalutamide (ENZA) plus androgen-deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in patients aged < 75 and ? 75 years: ARCHES post hoc analysis. J Clin Oncol. 2022
43.	NA 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	The Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES. Clin Adv Hematol Oncol. 2021, p. 12
44.	Tombal 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Tombal BF, Freedland SJ, Armstrong AJ, et al. Impact of enzalutamide on patient-reported fatigue in hormone-sensitive prostate cancer (HSPC) or castration-resistant prostate cancer (CRPC). Ann Oncol. 2020; 31: S536-S7.
45.	Tombal 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Tombal BF, Freedland SJ, Armstrong AJ, et al. Impact of enzalutamide on patient-reported fatigue in patients with prostate cancer: data from the pivotal clinical trials. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021; doi: 10.1038/s41391-021-00447-9
46.	Abdel-Rahman 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Abdel-Rahman O and Cheung WY. External validation of the prostascore model in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer recruited to the CHAARTED study. BJU International. 2018; 122: 394-400.
47.	Abdel-Rahman 2018a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Abdel-Rahman O and Cheung WY. Impact of Prior Local Treatment on the Outcomes of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Clinical Genitourinary Cancer. 2018; 16: 466-72
48.	Aragon-Ching 2016	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Aragon-Ching JB. Use of early chemotherapy for hormone-sensitive prostate cancer: time for CHAARTED. Asian J Androl. 2016; 18: 444-5
49.	Bernard 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Bernard B, Muralidhar V, Chen YH, et al. Impact of ethnicity on the outcome of men with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Cancer. 2017; 123: 1536-44.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
50.	Bryce 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Bryce AH, Chen YH, Liu G, et al. Patterns of PSA versus clinically progressive disease in the E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2018; 36
51.	Hamid 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hamid A, Wang XV, Chen YH, et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): A correlative study of E3805 CHAARTED. J Clin Oncol. 2020; 38.
52.	Hamid 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hamid AA, Huang HC, Wang V, et al. Transcriptional profiling of primary prostate tumor in metastatic hormone-sensitive prostate cancer and association with clinical outcomes: correlative analysis of the E3805 CHAARTED trial. Ann Oncol. 2021; 32: 1157-66
53.	Harshman 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Lower PSA at 7 months is prognostic for improved overall survival (OS) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with ADT with and without docetaxel (D). J Clin Oncol. 2017; 35.
54.	Harshman 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. J Clin Oncol. 2018; 36: 376-82
55.	Harshman 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Harshman LC, Wang VX, Hamid AA, et al. Impact of baseline serum IL-8 on metastatic hormone-sensitive prostate cancer outcomes in the Phase 3 CHAARTED trial (E3805). Prostate. 2020; 80: 1429-37.
56.	Harshman 2020a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Harshman LC, Wang XV, Yamamoto HS, et al. Impact of baseline serum IL-8 on metastatic hormone-sensitive (mHSPC) prostate cancer outcomes in the phase III CHAARTED trial (E3805). J Clin Oncol. 2020; 38.
57.	Hearn 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hearn JWD, Sweeney C, Almassi N, et al. HSD3B1 and overall survival (OS) in men with low-volume (LV) metastatic prostate cancer (PCa) treated with androgen deprivation therapy (ADT) or chemohormonal therapy in the CHAARTED Randomized trial. J Clin Oncol. 2019; 37
58.	Hearn 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hearn JWD, Sweeney CJ, Almassi N, et al. HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2020; 6
59.	Jarrard 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Jarrard D, Chen YH, Liu G, et al. Impact of metformin on prostate cancer PC outcomes in the E3805 chaarted trial. Journal of Urology. 2017; 197: e715

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
60.	Jarrard 2017a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Jarrard DF, Chen YH, Liu G, et al. Impact of metformin on prostate cancer (PC) outcomes in the E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2017; 35
61.	Kawahara 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Kawahara T, Yoneyama S, Ohno Y, et al. Prognostic Value of the LATITUDE and CHAARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study. Biomed Res Int. 2020; 2020.
62.	Lage 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Lage DE, Michaelson MD, Lee RJ, Greer JA, Temel JS and Sweeney C. Outcomes of older men receiving docetaxel for metastatic hormonesensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2021; 39.
63.	Li 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Li EV, Siddiqui MR, Weiner AB, Prizment AE, Ryan CJ and Morgans AK. Efficacy and Adverse Events of Docetaxel for Metastatic, Hormone-sensitive Prostate Cancer Among Elderly Men: A Post Hoc Analysis of the CHAARTED Trial. Clinical Genitourinary Cancer. 2021; 19: 388-95
64.	Marco 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Marco B, Martini A, Pfail J, et al. Surrogate endpoints for overall survival for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the CHAARTED trial. Eur Urol Open Sci. 2020; 20: S142.
65.	Martini 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Martini A, Pfail J, Fossati N, et al. Surrogate endpoints for overall survival for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the chaarted trial. Journal of Urology. 2020; 203: e365.
66.	McGregor 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	McGregor BA, Wang XV, Hamnvik OR, et al. Changes in bone turnover markers (BTM) and association with outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with androgen deprivation therapy (ADT) +/- docetaxel (D) in CHAARTED (ECOG-ACRIN E3805). J Clin Oncol. 2022
67.	Morgans 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Morgans AK, Chen YH, Jerrard D, et al. Association between patient reported quality of life (QOL) and survival: Analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. Ann Oncol. 2018; 29: viii291
68.	Morgans 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Morgans AK, Chen YH, Jarrard DF, et al. Association between baseline body mass index and survival in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: ECOG-ACRIN CHAARTED E3805. Prostate. 2022
69.	Morgans 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al. Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: Analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. J Clin Oncol. 2018; 36: 1088-95.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
70.	Mostaghel 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Mostaghel EA, Wang XV, Marck B, Matsumoto AM and Sweeney C. Association of serum steroid levels with survival in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with ADT with and without docetaxel on ECOG-ACRIN E3805. J Clin Oncol. 2022.
71.	Nasser 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Nasser NJ, Sun K, Scanlon KM, Mishra MV and Molitoris JK. Administering Docetaxel for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer 1–6 Days Compared to More than 14 Days after the Start of LHRH Agonist Is Associated with Better Clinical Outcomes Due to Androgen Flare. Cancers (Basel). 2022
72.	Patrick-Miller 2016[a]	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). J Clin Oncol. 2016; 34
73.	Patrick-Miller 2016[a]	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa). J Clin Oncol. 2016; 34
74.	Sweeney 2014	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (MPRCA): An ECOG-led phase iii randomized trial. J Clin Oncol. 2014; 32.
75.	Sweeney 2016	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sweeney C, Chen YH, Liu G, et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): e3805 CHAARTED trial. Ann Oncol. 2016; 27: VI244
76.	Bryce 2020	metodyka	Analiza retrospektywna do badania CHAARTED.	Bryce AH, Chen YH, Liu G, et al. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. Eur Urol Oncol. 2020; 3: 717-24
77.	Albiges 2015	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Albiges L, Xie W, Chen YH, et al. Disease burden and outcome in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2015; 33.
78.	Gravis 2010	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Fizazi K, Esterni B, et al. Toxicity symptom reporting by patients and clinicians during phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403). J Clin Oncol. 2010; 28.
79.	Gravis 2013	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Identification of prognostic groups in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer at the present time: an analysis of the GETUG 15 phase III trial. J Clin Oncol. 2013; 31

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
80.	Gravis 2011	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. PSA response and early PSA progression evaluated in patients randomized in a phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403). J Clin Oncol. 2011; 29
81.	Gravis 2011a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. PSA response and early PSA progression evaluated in patients randomized in a phase III trial comparing androgen-deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403). J Clin Oncol. 2011; 29
82.	Gravis 2012	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Fizazi K, Lobbedez FJ, et al. Survival analysis of a randomized phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-sensitive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403). Ann Oncol. 2012; 23: ix294.
83.	Gravis 2014	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gravis G, Marino P, Joly F, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). Eur J Cancer. 2014; 50: 953-62
84.	Latorzeff 2010	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Latorzeff I, Esterni B, Habibian M, et al. Safety results of a phase III trial evaluating ADT+ docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer patients (GETUG-AFU 15/0403). J Clin Oncol. 2010; 28
85.	Marino 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Marino P, Sfumato P, Joly F, et al. Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial. Eur J Cancer. 2017; 84: 27-33
86.	Schuurhuizen 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Schuurhuizen CSEW, Marino P, Braamse AMJ, et al. Impact of patient- And clinician-reported cumulative toxicity on quality of life in patients with metastatic castration-naïve prostate cancer. J Natl Compr Cancer Netw. 2018; 16: 1481-8
87.	Gravis 2018	metodyka	Analiza dotycząca badań GETUG-AFU 15 oraz CHAARTED.	Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol. 2018; 73: 847-55
88.	Gravis 2015	metodyka	Publikacja dodatkowa do badania GETUG-AFU 15, walidacja modelu.	Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol. 2015; 68: 196-204

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
89.	Lavaud 2018	metodyka	Analiza retrospektywna do badania GETUG-AFU 15.	Lavaud P, Gravis G, Foulon S, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. Eur Urol. 2018; 73: 696-703
90.	Hoyle 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. The role of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high- and low-risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. Eur Urol. 2019; 18: e1387-e8
91.	Baciarello 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Baciarello G, Özgüro?lu M, Mundle S, et al. 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 LATITUDE study. Eur J Cancer. 2022, p. 56-64.
92.	Baciarello 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Baciarello G, Ozguroglu M, Mundle SD, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone (AAP) in patients with castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) and visceral metastases: Subgroup analyses of the LATITUDE study. Ann Oncol. 2020; 31: S530-S1
93.	Chi 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Chi K, Protheroe A, Antolin AR, et al. Benefits of abiraterone acetate plus prednisone (AA1P) when added to androgen deprivation therapy (ADT) in LATITUDE on patient (Pt) reported outcomes (PRO). Ann Oncol. 2017; 28: v269
94.	Chi 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. 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. Lancet Oncol. 2018; 19: 194-206.
95.	Chi 2018a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Chi KN, Tran N, Feyerabend S, et al. Subsequent treatment after abiraterone acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC): Detailed analyses from the phase 3 LATITUDE trial. J Clin Oncol. 2018; 36
96.	Feyerabend 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Feyerabend S, Saad F, Perualila NJ, et al. Adjusting Overall Survival Estimates for Treatment Switching in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer: Results from the LATITUDE Study. Target Oncol. 2019; 14: 681-8

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
97.	Feyerabend 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Feyerabend S, Tran N, Fein L, et al. LATITUDE, a phase 3 double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy (ADT) with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) or placebos (PBOs) in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPC). Oncol Res Treat. 2017; 40: 113
98.	Fizazi 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Feyerabend S, Matsubara N, et al. Longer term preplanned efficacy and safety analysis of abiraterone acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castrationnaïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) from the phase 3 LATITUDE trial. J Clin Oncol. 2018; 36
99.	Fizazi 2013	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Larsen JS, Matheny S, et al. Randomized double-blind, comparative study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed, high-risk, metastatic hormone-naive prostate cancer (mHNPC). J Clin Oncol. 2013; 31
100.	Fizazi 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. Abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) 5 mg QD in metastatic castration-naïve prostate cancer (mCNPC): Detailed safety analyses from the LATITUDE phase 3 trial. J Clin Oncol. 2018; 36
101.	Fizazi 2017[a]	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer. J Clin Oncol. 2017; 35
102.	Fizazi 2017[a]	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer. J Clin Oncol. 2017; 35
103.	Fukasawa 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fukasawa S, Suzuki H, Kawaguchi K, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: A subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. Jpn J Clin Oncol. 2018; 48: 1012-21
104.	Fukasawa 2018a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fukasawa S, Suzuki H, Sato F, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate (AA) and low-dose prednisone (P) in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic, hormone-naïve prostate cancer (mHNPC): Subgroup analysis of LATITUDE trial. J Clin Oncol. 2018; 36

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
105.	Li 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Li T, Franco-Villalobos C, Proskorovsky I and Sorensen SV. Medical resource utilization (MRU) of abiraterone acetate plus prednisone (AAP) added to androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic castration-naive prostate cancer: results from LATITUDE. J Clin Oncol. 2018; 36: 201
106.	Li 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Li T, Franco-Villalobos C, Proskorovsky I, et al. Medical resource utilization of abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in metastatic castration-naive prostate cancer: Results from LATITUDE. Cancer. 2019; 125: 626-32
107.	Lorente 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Lorente D, Romero N, Lozano R, et al. "PSA-progression only in high-risk, metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients treated with abiraterone in the LATITUDE trial". J Clin Oncol. 2022
108.	Matsubara 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Matsubara N, Chi KN, Ozguroglu M, et al. LATITUDE study: PSA response characteristics and correlation with overall survival (OS) and radiological progression-free survival (rPFS) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving ADT1abiraterone acetate and prednisone (AAP) or placebo (PBO). Ann Oncol. 2018; 29: viii273-viii4
109.	Matsubara 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Matsubara N, Chi KN, Özgürolu M, et al. Correlation of Prostate-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; 77: 494-500.
110.	Matsubara 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Matsubara N, Koroki Y, Taguri M and Fizazi K. Estimation of overall survival with subsequent treatment effect by applying inverse probability of censoring weighting in the LATITUDE study. Ann Oncol. 2021; 32: S662
111.	Metin 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Metin H, McQuarrie K, Thilakarathne P, et al. Benefit of abiraterone ac etate plus prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT) in patients with high-risk, newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): Post HOC analysis of EQ-5D-5L from the latitude study. Value Health. 2018; 21: S38
112.	Suzuki 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naive prostate cancer: Final subgroup analysis of latitude, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Jpn J Clin Oncol. 2020; 50: 810-20

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
113.	Woo 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Woo H, Fizaz K, Sulur G, et al. Final analysis of phase 3 LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT). BJU International. 2019; 123: 27-8
114.	Koroki 2022	metodyka	Kontynuacja badania LATITUDE, ocena wyników kolejnej terapii wprowadzonej u pacjentów leczonych uprzednio ABI + prednizonem w ramach badania LATITUDE.	Koroki Y, Taguri M, Matsubara N and Fizazi K. Estimation of Overall Survival with Subsequent Treatment Effect by Applying Inverse Probability of Censoring Weighting in the LATITUDE Study. Eur Urol Open Sci. 2022, p. 51-8
115.	Kumar 2020	typ publikacji	Podsumowanie i komentarz do badania LATITUDE.	Kumar G. LATITUDE: a landmark trial for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer: final overall survival analysis. Indian J Urol. 2020; 36: 71-2
116.	Fizazi 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania PEACE-1, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with De novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. J Clin Oncol. 2021; 39
117.	NA 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania PEACE-1, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	A Phase 3 Trial With a 2×2 Factorial Design of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and/or Local Radiotherapy in Men With De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: First Results of PEACE-1. Clin Adv Hematol Oncol. 2021, p. 44748
118.	Fizazi 2021a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania PEACE-1, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Fizazi K, Galceran JC, Foulon S, et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. Ann Oncol. 2021; 32: S1299
119.	Roubaud 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania PEACE-1, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Roubaud G, Kostine M, McDermott RS, et al. Bone mineral density in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with or without abiraterone plus prednisone in the PEACE-1 phase 3 trial. J Clin Oncol. 2022
120.	Ali 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, et al. Association of Bone Metastatic Burden with Survival Benefit from Prostate Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021; 7: 555-63
121.	Ali 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Ali A, Hoyle AP, Parker CC, et al. 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". Eur Urol Oncol. 2020; 3: 412-9.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
122.	Ali 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Ali SA, Hoyle A, James ND, et al. Benefit of prostate radiotherapy for patients with lymph node only or < 4 bone metastasis and no visceral metastases: Exploratory analyses of metastatic site and number in the STAMPEDE "M1|RT comparison". Ann Oncol. 2019; 30: v330
123.	Attard 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. The Lancet. 2022; 399: 447-60
124.	Attard 2014	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Attard G, Sydes MR, Mason MD, M. R. Spears MKBP and James" ND. "Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial". Eur Urol. 2014, p. 799-802
125.	Brown 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Brown JE, Handforth C, Walsh J, et al. Baseline fracture risk in men with prostate cancer starting the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019; 30: v334-v5
126.	Clarke 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Docetaxel for hormone-naïve prostate cancer: Results from long-term follow-up of metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476) and sub-group analysis by metastatic burden. Ann Oncol. 2019; 30: v325-v6
127.	Clarke 2013	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Clarke NW, James ND, Mason MD, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": Data from >600 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (NCT00268476). J Clin Oncol. 2013; 31
128.	Gilbert 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gilbert DC, Duong T, Sydes M, James N, Langley R and Parmar M. Transdermal oestradiol as a method of androgen suppression for prostate cancer within the STAMPEDE trial platform. BJU Int. 2018, p. 680-3.
129.	Gillessen 2016	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Gillessen S, Gilson C, James N, Adler A, Sydes MR and Clarke N. Repurposing Metformin as Therapy for Prostate Cancer within the STAMPEDE Trial Platform. Eur Urol. 2016, p. 906-8.
130.	Grist 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Grist E, Parry M, Friedrich S, et al. Copy number profiles of primary tumors for risk stratification of advanced prostate cancer: A biomarker study embedded in the multicenter STAMPEDE trial. J Clin Oncol. 2021; 39
131.	Haran 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Haran AM, Ali A, Hoyle A, et al. Impact of metastatic lymph node burden on survival in patients with mHSPC from the "docetaxel comparison" of the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2020; 31: S522-S3

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
132.	Hoyle 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hoyle AP, Ali A, Douis H, Sydes M, James N and Clarke N. Influence of high and low disease volume on docetaxel response in M1 Ca prostate in the STAMPEDE trial. Eur Urol. 2018; 17: e882
133.	Hoyle 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer(Figure presented.). Eur Urol. 2019; 76: 719-28
134.	Hoyle 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. The role of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high- and low-risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. Eur Urol. 2019, p. e1387-e8
135.	Hoyle 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Hoyle AP, Ali SA, James ND, et al. Effects of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high and low risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. Ann Oncol. 2018; 29: viii722
136.	James 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James N, Rush H, Clarke N, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). Ann Oncol. 2020; 31: S509
137.	James 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Bono JSD, Spears MR, et al. Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). J Clin Oncol. 2017
138.	James 2015	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the docetaxel era: Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol. 2015; 67: 1028-38.
139.	James 2016	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Spears MR, N. W. Clarke IS, Parmar MKB and Sydes" MR. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. JAMA Oncol. 2016, p. 348-57.
140.	James 2012	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: First results from STAMPEDE (MRC PR08, CRUK/06/019), a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2012; 30
141.	James 2012a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: First results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 549-58.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
142.	James 2011	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Celecoxib plus hormone therapy vs hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: First results from the STAMPEDE randomised controlled trial (MRC PR08). Eur J Cancer. 2011; 47: 11
143.	James 2015	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel (Doc) +/- zoledronic acid (ZA) for hormone-naive prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE & treatment effects within subgroups (NCT00268476). Eur J Cancer. 2015; 51: S719
144.	James 2015a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). J Clin Oncol. 2015; 33.
145.	Mason 2017	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Mason MD, Clarke NW, James ND, et al. "Adding celecoxib with or without zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: Long-term survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform, randomized controlled trial". J Clin Oncol. 2017, p. 1530-41
146.	Mendes 2021	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Mendes L, Brawley CD, Grist E, et al. Proliferation index and survival in men with prostate cancer starting long-term androgen deprivation therapy in the STAMPEDE clinical trial. J Clin Oncol. 2021; 39
147.	Mintz 2019	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Mintz HP, Amos C, Brannan R, et al. Retrospective evaluation of neutropenic admission events in metastatic or high-risk hormone-sensitive prostate cancer (HSPC) patients having docetaxel chemotherapy upfront or for castrate-resistant prostate cancer (CRPC) in STAMPEDE. Ann Oncol. 2019; 30: v337
148.	Morris 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Morris MJ, Rumble RB, Basch E, et al. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2018; 36: 1521-39
149.	Parker 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Parker C, James ND, Brawley CD, Tanguay J, Parmar MKB and Sydes MR. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. PLoS Med. 2022
150.	Parker 2018	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 392: 2353-66.
151.	Rush 2020	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Rush HL, Cook AD, Brawley CD, et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. J Clin Oncol. 2020; 38.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
152.	Rush 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Rush HL, Murphy L, Morgans AK, et al. Quality of Life in Men with Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. J Clin Oncol. 2022, p. 825-36.
153.	Sydes 2012	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sydes MR, James ND, Mason MD, et al. Flexible trial design in practice: Dropping and adding arms in STAMPEDE (MRC PR08, CRUK/06/019)-A multiarm, multistage randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2012; 30
154.	Sydes 2009	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sydes MR, Parmar MKB, James ND, et al. Issues in applying multi-arm multi-stage methodology to a clinical trial in prostate cancer: The MRC STAMPEDE trial. Trials. 2009
155.	Sydes 2012a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Sydes MR, Parmar MKB, Mason MD, et al. Flexible trial design in practice - stopping arms for lack-of-benefit and adding research arms mid-trial in STAMPEDE: a multi-arm multi-stage randomized controlled trial. Trials. 2012.
156.	NA 2020	typ publikacji	Korekta do badania STAMPEDE, poprawiono tytuł ryciny.	Author. Corrigendum to Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial (Ann Oncol (2019) 30 (1992â€“2003) (5574397)(10.1093/annonc/mdz396)). Ann Oncol. 2020; 31: 442.
157.	Boccon-Gibod 1997	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol. 1997; 32: 391-6.
158.	Eisenberger 1998	interwencja	Badanie SWOG S8894, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1998; 339: 1036-42.
159.	Glass 2003	interwencja	Badanie SWOG S8894, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Glass TR, Tangen CM, Crawford ED and Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. Journal of Urology. 2003; 169: 164-9.
160.	Montgomery 2007	interwencja	Badanie SWOG S8894, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Montgomery RB, Goldman B, Tangen CM, et al. Association of body mass index with response and survival in men with metastatic prostate cancer: southwest Oncology Group trials 8894 and 9916. Journal of urology. 2007; 178: 1946-51; discussion 51.
161.	Tangen 2003	interwencja	Badanie SWOG S8894, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clinical Prostate Cancer. 2003; 2: 41-5.
162.	Thompson 2002	interwencja	Badanie SWOG S8894, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Thompson IM, Tangen C, Basler J and Crawford ED. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. Journal of Urology. 2002; 168: 1008-12.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
163.	Klijn 1993	interwencja	Badanie EORTC 30843, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Klijn JG, Voogt HJd, Studer UE, Schröder FH, Sylvester R and Pauw MD. Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Group. Cancer. 1993; 72: 3858-62.
164.	Sylvester 1998	interwencja	Badanie EORTC 30843, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Sylvester RJ, Denis L and Voogt HD. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. Eur Urol. 1998; 33: 134-43.
165.	De Voogt 1998	interwencja	Badanie EORTC 30843, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Voogt HJD, Studer U, Schroder FH, Klijn JG, Pauw MD and Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU group trial 30843. Eur Urol. 1998; 33: 152-8.
166.	Voogt 1990	interwencja	Badanie EORTC 30843, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Voogt HJd, Klijn JG, Studer U, Schröder F, Sylvester R and Pauw MD. Orchidectomy versus Buserelin in combination with cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. Preliminary results of EORTC-trial 30843. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990; 37: 965-9.
167.	De Voogt 1990	interwencja	Badanie EORTC 30843, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Voogt HJd. Orchidectomy versus buserelin in combination with CPA for 2 weeks or continuously in the treatment in the treatment of metastatic prostate cancer (EORTC 30843). Eur J Cancer. 1990; 26: 152.
168.	Agarwal 2022	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Tangen CM, Hussain MHA, et al. "Orteronel for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Multicenter, Randomized, Open-Label Phase III Trial (SWOG-1216)". J Clin Oncol. 2022.
169.	Agarwal 2021	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Tangen C, Hussain MHA, et al. SWOG S1216: A phase III randomized trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus TAK-700 with ADT plus bicalutamide in patients (pts) with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (NCT01809691). J Clin Oncol. 2021; 39.
170.	Agarwal 2014	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Tangen CM, Hussain M, et al. SWOG S1216: a phase III randomized trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus TAK-700 with ADT plus bicalutamide in patients with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer (HSPC) (NCT01809691). J Clin Oncol. 2014; 32.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
171.	Goldkorn 2021	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Goldkorn A, Tangen C, Plets M, et al. Baseline circulating tumor cell count as a prognostic marker of PSA response and disease progression in metastatic castrate-sensitive prostate cancer (SWOG S1216). Clin Cancer Res. 2021; 27: 1967-73.
172.	Goldkorn 2020	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Goldkorn A, Tangen C, Plets M, et al. Baseline circulating tumor cell (CTC) count as a prognostic marker of PSA response and progression in metastatic castrate sensitive prostate cancer (mCSPC): Results from SWOG S1216, a phase III randomized trial of androgen deprivation plus orteronel (cyp17 inhibitor) or bicalutamide. J Clin Oncol. 2020; 38.
173.	Goldkorn 2016	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Goldkorn A, Plets M, Agarwal N, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in SWOG S1216: A phase 3 multicenter trial in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2016; 34.
174.	Lara 2020	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Lara P, Mayerson E, Gertz E, et al. Bone metabolism biomarkers (BMB) and progression-free survival (PFS) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (HSPC): SWOG S1216, a phase III trial of androgen deprivation therapy (ADT) with or without orteronel. J Clin Oncol. 2020; 38.
175.	Chang 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. J Clin Oncol. 1996; 14: 2250-7.
176.	Kulkarni 2003	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Kulkarni JN and Gupta R. Early report of randomized double blind clinical trial of hormonal therapy of carcinoma of prostate (CaP) stage D2. Indian J Urol. 2003; 19: 135-9.
177.	Kaisary 1995	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, et al. A randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol. 1995; 28: 215-22.
178.	Bales 1995	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bales GT and Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. Urology. 1995; 47: 38-43.
179.	Davis 2019	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 381: 121-31.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
180.	Davis 2015	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Davis I, Stockler M, Martin A, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: The anzup enzamet trial (anzup 1304). Asia Pac J Clin Oncol. 2015; 11: 148.
181.	Davis 2015	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Davis ID, Stockler MR, Martin AJ, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: the ANZUP ENZAMET Trial (ANZUP 1304). J Clin Oncol. 2015; 33.
182.	Davis 2016	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Davis ID, Stockier MR, Martin AJ, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first-line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: The ANZUP ENZAMET Trial (ANZUP 1304). J Clin Oncol. 2016; 34.
183.	Davis 2022	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, Chi KN, Stockler MR and Sweeney C. "Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC).". J Clin Oncol. 2022.
184.	Isaac 2019	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Isaac D. Enzalutamide improves progression-free and overall survival in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Outcomes Manag. 2019; 26: 150-2.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
185.	Martin 2020	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Martini A, Pfail J, Montorsi F, Galsky MD and Oh WK. Surrogate endpoints for overall survival for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the CHAARTED trial. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020; 23: 638-45.
186.	Stockler 2019	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Stockler MR, Martin AJ, Dhillon H, et al. Health-related quality of life (HRQL) in a randomized phase III trial of enzalutamide with standard first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), an ANZUP-led, international, co-operative group trial. Ann Oncol. 2019; 30: v886-v7.
187.	Zalcberg 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Zalcberg JR, Raghaven D, Marshall V and Thompson PJ. Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate an Australian multicentre trial. Br J Urol. 1996; 77: 865-9.
188.	Schröder 2004	interwencja	Badanie EORTC-30892, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Schröder FH, Whelan P, Reijke TMD, et al. Metastatic prostate cancer treated by Flutamide versus Cyproterone acetate: Final analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol 30892. Eur Urol. 2004; 45: 457-64.
189.	Collette 2003	interwencja	Badanie EORTC-30892, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Collette L, Reijke TMD, Schröder FH and Aus G. Prostate specific antigen: A prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). Eur Urol. 2003; 44: 182-9.
190.	Schroder 2000	interwencja	Badanie EORTC-30892, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Schröder FH, Collette L, Reijke TMd and Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer. 2000; 82: 283-90.
191.	Chi 2019	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 381: 13-24.
192.	Agarwal 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Analysis of Pain and Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. J Urol. 2021; 206: 914-23.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
193.	Agarwal 2019	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019; 20: 1518-30.
194.	Agarwal 2019a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) From TITAN: A phase 3, randomized, double-blind study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) added to androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Eur Urol. 2019; 18: e3413-e4.
195.	Agarwal 2019b	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from TITAN: A phase III, randomized, double-blind study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) added to androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Ann Oncol. 2019; 30: v330-v1.
196.	Agarwal 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Graff J, Dearden L, Heeg B and Wigfield P. PCN168 Medical resource utilization (MRU) of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (MCSPC): results from SPARTAN and TITAN Value Health. 2020; 23: S52.
197.	Agarwal 2020a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). J Clin Oncol. 2020; 38.
198.	Agarwal 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and patient-reported outcomes at final analysis of the TITAN study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castrationsensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). J Clin Oncol. 2021; 39.
199.	Agarwal 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Agarwal N, Lucas J, Aguilar-Bonavides C, Lefresne F, Mundle S and Chi KN. Genomic aberrations associated with overall survival (OS) in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) treated with apalutamide (APA) or placebo (PBO) plus androgen deprivation therapy (ADT) in TITAN. J Clin Oncol. 2022.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
200.	Bjartell 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bjartell AS, Ye D, Agarwal N, et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with de novo (D1) mCSPC vs. progression to mCSPC after localized disease (D0) at diagnosis. Eur Urol Open Sci. 2020; 19: e863-e4.
201.	Bjartell 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bjartell A, Agarwal N, Karsh L, Merseburger AS and Gomes AJPdS. Relationships of sites and burden of metastases with long-term outcomes and molecular subtypes in TITAN. AUA 2021. 2021.
202.	Bjartell 2021a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bjartell A, Agarwal N, Karsh L, et al. Relationships of sites and burden of metastases with long-term outcomes and molecular subtypes in titan. J Urol. 2021, p. e414-e5.
203.	Chi 2016	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Chowdhury S, Radziszewski P, et al. TITAN: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of apalutamide (ARN-509) plus androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann Oncol. 2016; 27: vi265.
204.	Chi 2019	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Thomas S, Agarwal N, et al. Androgen receptor (AR) aberrations in patients (Pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) treated with apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in TITAN. Ann Oncol. 2019; 30: v347-v8.
205.	Chi 2019a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. First results from TITAN: A phase III double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). J Clin Oncol. 2019; 37.
206.	Chi 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Thomas S, Gormley M, et al. Androgen receptor (AR) and non-AR aberrations associated with outcomes in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) treated with apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in TITAN. Cancer Res. 2020; 80.
207.	Chi 2020a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Saad F, Chowdhury S, et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in patients (pts) with advanced prostate cancer treated with apalutamide: Results from the TITAN and SPARTAN studies. J Clin Oncol. 2020; 38.
208.	Chi 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. 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; 39: 2294-303.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
209.	Chi 2021a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Saad F, Chowdhury S, et al. Prostate-specific antigen kinetics in patients with advanced prostate cancer treated with apalutamide: Results from the titan and spartan studies. J Urol. 2021, p. e587.
210.	Chi 2021b	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Final analysis results from TITAN: A phase 3 study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving adrogen deprivation therapy (ADT). Oncol Res Treat. 2021, p. 74.
211.	Chi 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chi KN, Merseburger AS, Ozguroglu M, et al. The effect of prior docetaxel (DOC) treatment on efficacy and safety of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) from TITAN. J Clin Oncol. 2022.
212.	Chowdhury 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer in titan: Prognostic importance of prostate-specific antigen responses. Journal of Urology. 2020; 203: e250.
213.	Chowdhury 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chowdhury S, Bjartell A, Merseburger A, et al. Apalutamide (apa) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mcspc): Outcomes in high-volume (hv) and low-volume (lv) disease from the titan final analysis (fa). Eur Urol. 2021, p. S1180-S1.
214.	Chung 2019	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chung BH, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Analysis of pain and fatigue in the TITAN study. Ann Oncol. 2019; 30: ix68.
215.	Chung 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chung BH, Huang J, Uemura H, et al. Apalutamide (APA) efficacy and safety in Asian patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Ann Oncol. 2021; 32: S649-S50.
216.	Chung 2021a	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chung BH, Huang J, Ye ZQ, et al. Apalutamide for patients with metastatic castrationsensitive prostate cancer in East Asia: a subgroup analysis of the TITAN trial. Asian J Androl. 2021; doi: 10.4103/aja.aja_64_21.
217.	Feng 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Feng FY, Thomas S, Aguilar-Bonavides C, et al. Molecular determinants of outcome for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) with addition of apalutamide (APA) or placebo (PBO) to androgen deprivation therapy (ADT) in TITAN. J Clin Oncol. 2020; 38.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
218.	Juarez 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Juarez A, Chi KN, Pereira AJ, et al. Latin American patient subgroup analysis of the phase 3 TITAN study: Apalutamide plus ADT in metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Cancer Res. 2021; 81.
219.	Lucas 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Lucas J, Agarwal N, Feng F, et al. Molecular signatures associated with long-term response to apalutamide (APA) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN. Cancer Res. 2021; 81.
220.	Ozguroglu 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Ozguroglu M, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with low- and high-risk disease. J Clin Oncol. 2020; 38.
221.	Potdar 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Potdar R, Gartrell BA, Given R, et al. Concomitant use of oral anticoagulants in patients with advanced prostate cancer receiving apalutamide: A post-hoc analysis of TITAN and SPARTAN studies. Am J Cancer Res. 2022, p. 445-50.
222.	Shen 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shen J, Chowdhury S, Agarwal N, et al. Apalutamide (APA) for advanced prostate cancer in older patients (pts): Combined analysis of TITAN & SPARTAN. Ann Oncol. 2021; 32: S656-S7.
223.	Small 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Small EJ, Chi KN, Chowdhury S, et al. Association between patient-reported outcomes (PROs) and changes in prostate-specific antigen (PSA) in patients (pts) with advanced prostate cancer treated with apalutamide (APA) in the SPARTAN and TITAN studies. J Clin Oncol. 2022.
224.	T jollyn 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	T'jollyn H, Ackaert O, Chien C, et al. Efficacy and safety exposure–response relationships of apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from the phase 3 TITAN study. Cancer Chemother Pharmacol. 2022, p. 629-41.
225.	Uemura 2020	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, et al. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: An integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. BMC Urology. 2020; 20.
226.	Uemura 2021	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Uemura H, Arai G, Uemura H, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. Int J Urol. 2021; 28: 280-7.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
227.	Uemura 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Uemura H, Arai G, Uemura H, et al. "Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III targeted investigational treatment analysis of novel anti-androgen study". Int J Urol. 2022.
228.	Zang 2022	interwencja	Badanie TITAN, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Zang Z, Wang Z and Chiong E. "Editorial Comment to Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study". Int J Urol. 2022.
229.	Kirby 1999	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Kirby R, Robertson C, Turkes A, et al. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. Prostate. 1999; 40: 105-14
230.	Saltzstein 2021	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Saltzstein DR, Shore ND, Saad F, et al. Efficacy and safety of relugolix vs leuprolide (LEU) in men with advanced prostate cancer (APC): Clinical subgroup analysis from the phase III HERO study. Ann Oncol. 2021; 32: S659.
231.	Bossi 2021	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bossi A, Shore ND, Tutrone R, et al. Geographical assessment of efficacy and safety of relugolix: A subgroup analysis from the randomized, phase III HERO study vs leuprolide (LEU) in men with advanced prostate cancer (APC). Ann Oncol. 2021; 32: S660.
232.	Cookson 2021	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Cookson M, Shore ND, George DJ, et al. Impact of age on efficacy and safety of relugolix: A subgroup analysis from the randomized, phase 3 hero study versus leuprolide in men with advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2021; 39.
233.	George 2021	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	George DJ, Shore ND, Saad F, et al. Impact of concomitant prostate cancer therapy on efficacy and safety of relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: Subgroup analysis from the phase III HERO study. J Clin Oncol. 2021; 39.
234.	George 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	George DJ, Saad F, Pieczonka CM, et al. "Efficacy and safety of relugolix in black men with advanced prostate cancer: A subgroup analysis from the randomized, phase 3 HERO study versus leuprolide". J Clin Oncol. 2022.
235.	Heinzl 2020	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Heinzl. Advanced prostate cancer: relugolix versus leuprorelin in the HERO trial. Arzneimitteltherapie. 2020; 38: 423-4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
236.	Mehlhaff 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Mehlhaff B, N. D. Shore D, J. George, Hanson S, Tombal B and Saad" F. Oral relugolix for androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: detailed safety analysis from the randomized phase 3 hero study. J Urol. 2022.
237.	Saad 2021	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Saad F, George D, Cookson M, et al. Relugolix vs leuprolide effects on castration resistance-free survival from the phase 3 hero study in men with advanced prostate cancer. J Urol. 2021, p. e414.
238.	Saad 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Saad F, D. J. George MC, Hanson S, Crawford D and Shore" ND. "Efficacy and safety of relugolix in men with advanced prostate cancer based on baseline body mass index (BMI): A subgroup analysis from the randomized, phase 3 HERO study versus leuprolide (LEU).". J Clin Oncol. 2022.
239.	Shore 2020	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shore N, Saad F, Cookson M, et al. Hero phase 3 trial: Results comparing relugolix, an oral GNRH receptor antagonist, vs leuprolide acetate for advanced prostate cancer. Journal of Urology. 2020; 203: e1117.
240.	Shore 2020	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shore N, La R, Pruett J, Li Y, Nagao M and Veehuyzen DV. Major adverse cardiovascular events: Number needed to treat analysis for the phase 3 randomized controlled trial (HERO) of relugolix versus current standard of care (leuprolide) in men with advanced prostate cancer. J Manag Care Spec Pharm. 2020; 26: S28-S9.
241.	Shore 2020	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shore ND, George DJ, Saad F, et al. HERO phase III trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2020; 38.
242.	Shore 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shore ND, George DJ, Mehlhaff BA, et al. Impact of concomitant cardiovascular therapies on efficacy and safety of relugolix verus leuprolide in men with advanced prostate cancer: Subgroup analysis from the phase 3 HERO study. J Clin Oncol. 2022.
243.	Shore 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Shore ND and Sutton J. Plain language summary of the HERO study comparing relugolix with leuprolide for men with advanced prostate cancer. Future Oncol. 2022.
244.	Slater 2020	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Slater H. Phase 3 HERO Trial Finds Relugolix to Be Superior to Leuprolide in Prostate Cancer. Oncology (Williston Park, NY). 2020; 34: 252.
245.	Tombal 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Tombal B, Shore ND, George DJ, et al. Sustained castration to < 20 ng/dl for relugolix vs. leuprolide in men with advanced prostate cancer: results from the phase 3 HERO study. Eur Urol. 2022, p. S773?S4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
246.	Tutrone 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Tutrone RF, Saad F, George DJ, et al. Testosterone recovery for relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: Results from the phase 3 HERO study. J Clin Oncol. 2022.
247.	Iversen 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Iversen P, Tveter K and Varenhorst E. Randomised study of Casodex 50 MG monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. Scand J Urol. 1996; 30: 93-8.
248.	Bruun 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Bruun E and Frimodt-Møller C. The effect of buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2-4N(x)M1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. Scand J Urol. 1996; 30: 291-7.
249.	Ferrari 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Ferrari P, Castagnetti G, Ferrari G, Baisi B and Dotti A. Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostatic cancer. Urol Int. 1996; 56: 13-7.
250.	Thorpe 1996	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC and O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex(®)) versus cyproterone acetate (Cyprostat(®)) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol. 1996; 29: 47-54.
251.	Vaishampayan 2021	inne	Badanie o wysokim ryzyku błędu systematycznego, do którego włączono mniej pacjentów niż przyjęto przy oszacowaniu próby badanej, zastosowano nieproporcjonalnie krótki okres FU, nie zebrano pełnych danych z okresu obserwacji, obserwowano także dysproporcje we włączaniu pacjentów o różnym pochodzeniu.	Vaishampayan UN, Heilbrun LK, Monk P, et al. Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined with Androgen Deprivation Therapy in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021; 4: e2034633.
252.	Vaishampayan 2018	inne	Badanie o wysokim ryzyku błędu systematycznego, do którego włączono mniej pacjentów niż przyjęto przy oszacowaniu próby badanej, zastosowano nieproporcjonalnie krótki okres FU, nie zebrano pełnych danych z okresu obserwacji, obserwowano także dysproporcje we włączaniu pacjentów o różnym pochodzeniu.	Vaishampayan UN, Heilbrun L, Monk P, et al. Randomized trial of androgen deprivation therapy (ADT) 1 enzalutamide (Arm A) versus ADT 1 bicalutamide (Arm B) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann Oncol. 2018; 29: viii276.
253.	Vaishampayan 2018a	inne	Badanie o wysokim ryzyku błędu systematycznego, do którego włączono mniej pacjentów niż przyjęto przy oszacowaniu próby badanej, zastosowano nieproporcjonalnie krótki okres FU, nie zebrano pełnych danych z okresu obserwacji, obserwowano także dysproporcje we włączaniu pacjentów o różnym pochodzeniu.	Vaishampayan UN, Heilbrun LK, Monk P, et al. Randomized trial of enzalutamide versus bicalutamide in combination with androgen deprivation in metastatic hormone sensitive prostate cancer: A Prostate Cancer Clinical Trials Consortium trial. J Clin Oncol. 2018; 36.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
254.	Vogelzang 1995	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. Urology. 1995; 46: 220-6.
255.	Soloway 1991	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: A randomized trial. Urology. 1991; 37: 46-51.
256.	Chodak 1995	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E and Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. Urology. 1995; 46: 849-55.
257.	Yokomizo 2022	interwencja	Badanie KYUCOG-1401, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Yokomizo A, Morokuma F, Eto M, et al. Randomized controlled trial of GnRH antagonist monotherapy versus GnRH agonist plus bicalutamide (CAB) for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (KYUCOG-1401). J Clin Oncol. 2022.
258.	Chandran 2022	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chandran EBA, Atiq MO, Donahue RN, et al. Evaluating the optimal sequence of immunotherapy and docetaxel in men with metastatic castration-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2022.
259.	Atiq 2021	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Atiq MO, Gandhy S, Karzai F, et al. Patients with undetectable PSA 2 years after docetaxel for metastatic castration sensitive prostate cancer (mCSPC). J Clin Oncol. 2021.
260.	Atiq 2022	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Atiq M, Gandhy S, Karzai F and W. L. Dahut JLG, R. A. Madan". PSMA PET findings in patients with undetectable PSA more than 3 years after docetaxel for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). J Clin Oncol. 2022.
261.	Chen 2019	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chen G, Weele DJV, Karzai F, et al. Efficacy of abiraterone and enzalutamide in patients who had disease progression within twelve months of completing docetaxel for metastatic castration sensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2019.
262.	Chen 2019	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Chen G, Weele DJV, Karzai F, et al. Clinical efficacy of abiraterone and enzalutamide metastatic castration sensitive prostate cancer patients who progressed rapidly on docetaxel with a genomic analysis. J Clin Oncol. 2019.
263.	Ye 2022	interwencja	Badanie CHART, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Ye DW, Gu W, Han W, Yang X, Li J and Jin C. A phase 3 trial of SHR3680 versus bicalutamide in combination with androgen deprivation therapy (ADT) in patients with high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol. 2022.

a) poz. 72. i 73. (Patrick-Miller 2016) oraz poz. 101. I 102. (Fizazi 2017) to duplikaty (uwzględniono w materiałach otrzymanych od Zamawiającego).

Tabela 49.
Tabela publikacji wykluczonych w przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy aktualizacji NMA

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Attard 2022	populacja	Publikacja do badania STAMPEDE, w której oceniano populację pacjentów bez przerzutów.	The Lancet. 2022;399:447-460.
2.	Bernard-Tessier 2022	populacja	Publikacja do badania PEACE-1, w której oceniano niewielka podgrupę pacjentów z rakiem zróżnicowanym neuroendokrynnie oraz pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka (z wynikiem >8 w skali Gleasona i przerzutami do wątroby).	Annals of oncology. 2022;33:S1194-S1195.
3.	Huang 2023	populacja	Przegląd systematyczny, w którym dla ocenianej interwencji włączono badanie w populacji pacjentów z mCRPC (ARAMIS).	Clinical and Translational Science. 2023;16:313-325.
4.	Napoli 2022	populacja	Przegląd systematyczny, brak wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Current Oncology Reports. 2022;24:1633-1644.
5.	Saad 2022	populacja	Przegląd systematyczny, w którym dla ocenianej interwencji włączono badanie w populacji pacjentów z mCRPC (ARAMIS).	Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2022;14:1-18.
6.	Swaby 2022	populacja	Przegląd systematyczny, brak wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Clin Genitourin Cancer. 2022 Dec 26:S1558-7673(22)00264-6.
7.	Xiong 2022	populacja	Przegląd systematyczny, w którym dla ocenianej interwencji włączono badanie w populacji pacjentów z mCRPC (ARAMIS).	Frontiers in Medicine. 2022;8:800823.
8.	Zheng 2022	populacja	Przegląd systematyczny, brak wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Hong Kong Journal of Radiology. 2022;25:6-15.
9.	Hao 2022	interwencja	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania prospektywnego w którym oceniano ADT + RTH.	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;114:e222.
10.	Parker 2022	interwencja	Publikacja do badania STAMPEDE, w której oceniano RTH pierwotnego guza.	PLoS medicine. 2022;19:e1003998.
11.	Dai 2022	interwencja	Brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	European urology oncology. 2022;5:519–525.
12.	Gratzke 2023	interwencja	Protokół badania, w którym nie przeprowadzono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Future Oncol 2023 18(37):4079–4087.
13.	Gu 2022	interwencja	Badanie CHART, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	The lancet. Oncology. 2022;23:1249–1260.
14.	Lara 2022	interwencja	Badanie SWOG S1216, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:5071.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
15.	Maluf 2022	interwencja	Badanie LACOG 0415, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5076.
16.	Ye 2022	interwencja	Badanie CHART, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5005.
17.	Mehlhaff 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of urology. 2022;207:e456.
18.	Saad 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5073.
19.	Ye 2022	interwencja	Badanie HERO, brak porównania ze zdefiniowanymi komparatorami.	Annals of oncology. 2022;33:S1497.
20.	Crawford 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of urology. 2022;207:e1038.
21.	Francis 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2022;18:76.
22.	Saad 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40: 16_suppl.5078.
23.	Shore 2023	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Cancer epidemiology biomarkers and prevention. 2023;32(1_Supplement):B131.
24.	Todenhofer 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARASENS, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Oncology research and treatment. 2022;45:109.
25.	Armstrong 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5072.
26.	Azad 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5074.
27.	Azad 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Prostate cancer and prostatic diseases. 2022;25:274-282.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
28.	Iguchi 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of urology. 2022;207:e455.
29.	Petrylak 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1183-S1184.
30.	Sharifi 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:5022.
31.	Stenzl 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Prostate. 2022;82:1237–1247.
32.	Szmulewitz 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40:5069.
33.	Morgans 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania CHAARTED, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Prostate. 2022;82:1176–1185.
34.	Lorente 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40: 6_suppl.102.
35.	Roy 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26:96–104.
36.	Roy 2022a	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1172.
37.	Gravis Mescam 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania PEACE-1, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1162–1163.
38.	Attard 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1427–S1428.
39.	Haran 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1161-S1162.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
40.	Rush 2022	punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:825-836.
41.	Alyamani 2022	metodyka	Retrospektywna analiza indywidualnych przypadków z badania randomizowanego PEACE-1, pod kątem jakości RTH, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Radiotherapy and oncology. 2022;170:S533-S534.
42.	IRCT20120618010057N3 2022	metodyka	Badanie nierandomizowane dla jednego z komparatorów.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120618010057N3. 2022.
43.	Koroki 2023	metodyka	Kontynuacja badania LATITUDE, ocena wyników kolejnej terapii wprowadzonej u pacjentów leczonych uprzednio ABI + prednizonem w ramach badania LATITUDE.	Targeted Oncology. 2023;18:119-128.
44.	Matsumura 2022	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	World J Urol. 2022 Aug 30;1-6.
45.	Naqvi 2022	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:5083.
46.	Nasser 2022	metodyka	Ponowna analiza na podstawie danych z badania CHAARTED, wyniki w zależności od czasu rozpoczęcia terapii DOC.	Cancers. 2022;14:864.
47.	Reyes 2022	metodyka	Badanie nierandomizowane dla komparatorów.	Medical Oncology. 2022;39:63.
48.	Cao 2022	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:317.
49.	George 2022	typ publikacji	Metaanaliza na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badań CHAARTED oraz GETUG-AFU 15 opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Annals of Oncology. 2022;33:S1168-S1169.
50.	Gutta 2022	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny i poster.	Value in Health. 2022;25:S323.
51.	Guven 2022	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:5079.
52.	Kumar 2022	typ publikacji	Informacja o badaniu ARASENS, komentarz.	Indian journal of urology. 2022;38:238-239.
53.	NCT05676203 2023	typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05676203. 2023.
54.	Ohlmann 2022	typ publikacji	Porównanie pośrednie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Oncology research and treatment. 2022;45:108.
55.	Olivier 2023	typ publikacji	Komentarz do badania.	Eur Urol. 2023 Feb 11:S0302-2838(23)02567-8. doi: 10.1016/j.eururo.2023.01.026.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
56.	Riaz 2022	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	Annals of Oncology. 2022;33:S1193.
57.	Vale 2022	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:5070.
58.	Davis 2022	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Journal of clinical oncology. 2022;40: 17_suppl.LBA5004.
59.	Stockler 2022	inne	Badanie ENZAMET porównujące schemat niebędący komparatorem ENZ ± DOC + ADT vs NSAA+ ADT, przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów leczonych jednym z przyjętych komparatorów (ENZ + ADT), niemniej nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej podgrupy, przez co nie możliwe było określenie homogeniczności.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:837-846.
60.	Murazov 2022	język	Publikacja w języku rosyjskim.	Onkourologiya. 2022;18:171-181.

A.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań przyjęte w analizie klinicznej otrzymanej od Zamawiającego

Tabela 50.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań przyjęte w analizie klinicznej otrzymanej od Zamawiającego

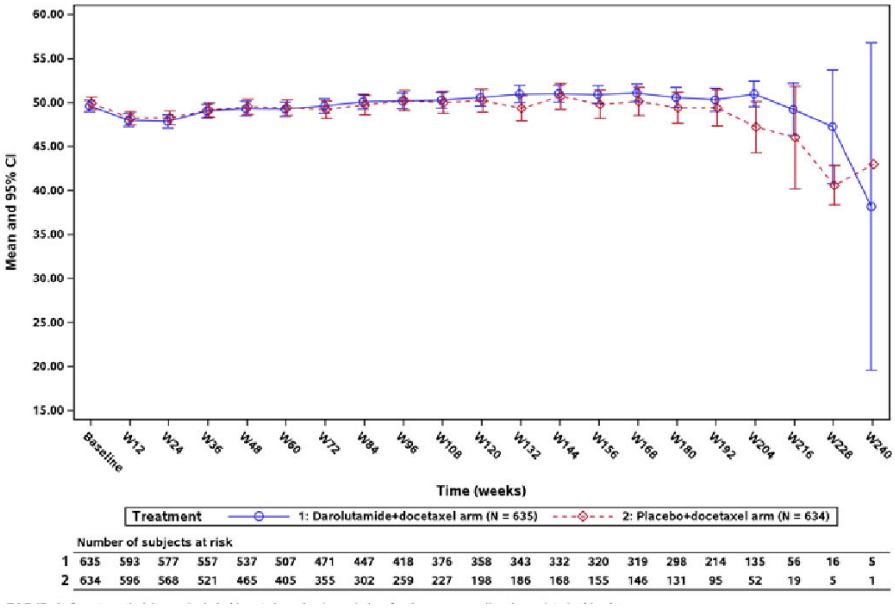
Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci (>18 r.ż.) z mHSPC	• Kobiety; • Zdrowi ochotnicy; • Dzieci; • Pacjenci z nowotworem łagodnym lub w stadium nieprzerzutowym; • Chorzy na raka gruczołu krokowego innego niż mHSPC; • Pacjenci z mHSPC.we wczesnym stadium.
Metodyka	• RCT; • Badania nierandomizowane, jednoramienne, retrospektywne i prospektywne kohortowe, RWD[a]; • PS (od 2018 do 2022 r.)[b].	• Badania przedkliniczne; • Prace przeglądowe, listy, komentarze, noty redakcyjne; • Opis przypadku, opis serii przypadków, studium przypadku.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencje	Włączano badania, w których interwencjami były następujące leki stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej: • ADT: • agoniści LHRH (buserelina, histrelina, gonadorelina, goserelina, histrelina, leuprorelina, triptorelina) • antagonisci LHRH (degarelix); • CTH (DOC); • Leczenie chirurgiczne (obustronna orchidektomia); • Antyandrogeny (ABI, APA, DAR, ENZ, flutamide, bicalutamide, nilutamid, seviteronel).	• Interwencje inne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	• PLC; • BSC; • Inna interwencja farmakologiczna; • Interwencje w różnych dawkach.	• Interwencje niefarmakologiczne np. preparaty ziołowe.
Punkty końcowe	• Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, ogółem); • Przeżycie (OS, PFS, rPFS); • Progresja do CRPC; • Odpowiedź PSA; • Czas do progresji PSA; • Czas do progresji bólu; • Wpływ leczenia na jakość życia pacjenta; • AE; • Zaprzestanie leczenia.	• Badania, w których oceniano punkty końcowe nieistotne z punktu widzenia przeprowadzonej analizy.
Ograniczenia czasowe	• RCT (od 1995 r.); • Publikacje pełnotekstowe badań nierandomizowanych od 10.2016 r.; • Abstrakty konferencyjne od 2019 r. dla badań nierandomizowanych; • Wszystkie badania kliniczne opublikowane po 10.2021 na potrzeby aktualizacji przeprowadzonego przeglądu.	• RCT opublikowane przed 1995 r.; • Publikacje pełnotekstowe badań nierandomizowanych opublikowane przed 10.2016 r.; • Abstrakty konferencyjne dla badań nierandomizowanych opublikowane przed 2019 r..
Kraje	• Brak ograniczeń	
Język	• Publikacje w języku angielskim	

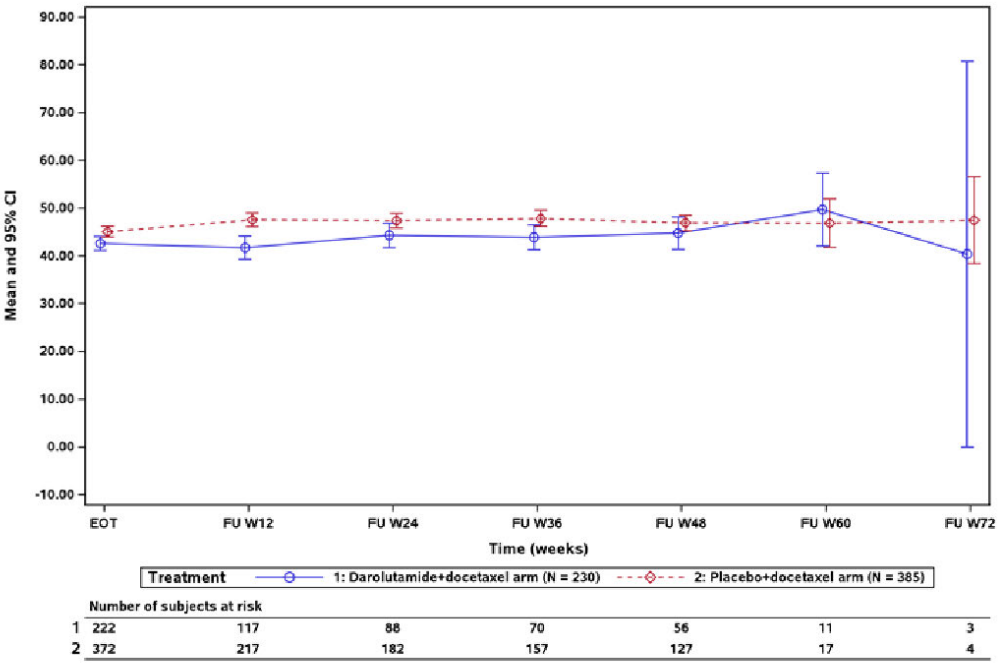
a) Przeprowadzono przeszukanie równocześnie dla badań randomizowanych i obserwacyjnych, jednak ekstrakcję danych przeprowadzono wyłącznie dla badań RCT; b) PS zostały sprawdzone pod kątem wyszukania bibliografii.

Aneks B. Wykresy przedstawiające wyniki kwestionariuszy jakości życia z badania ARASENS

Rysunek 23.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik całkowity [18]

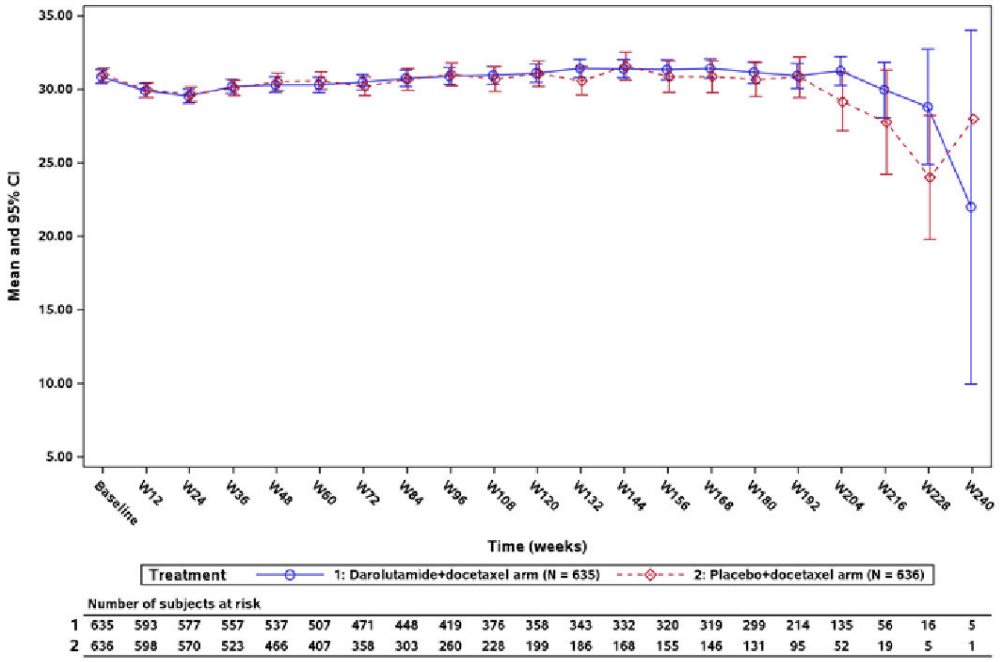


Rysunek 24.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik całkowity [18]

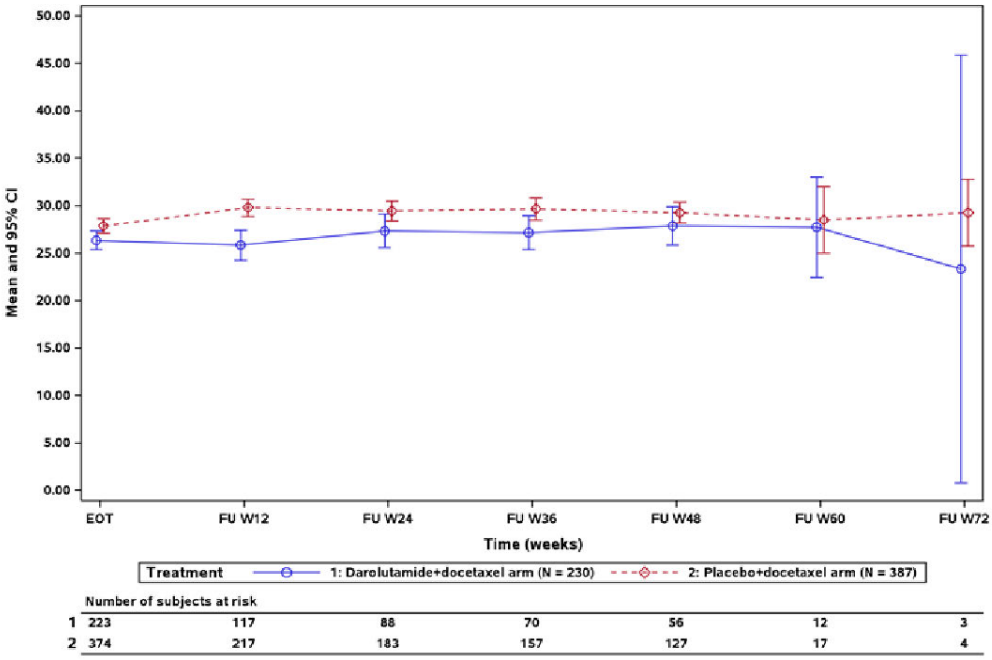


Abbreviation: EOT = End of treatment visit, FU = Follow-up.

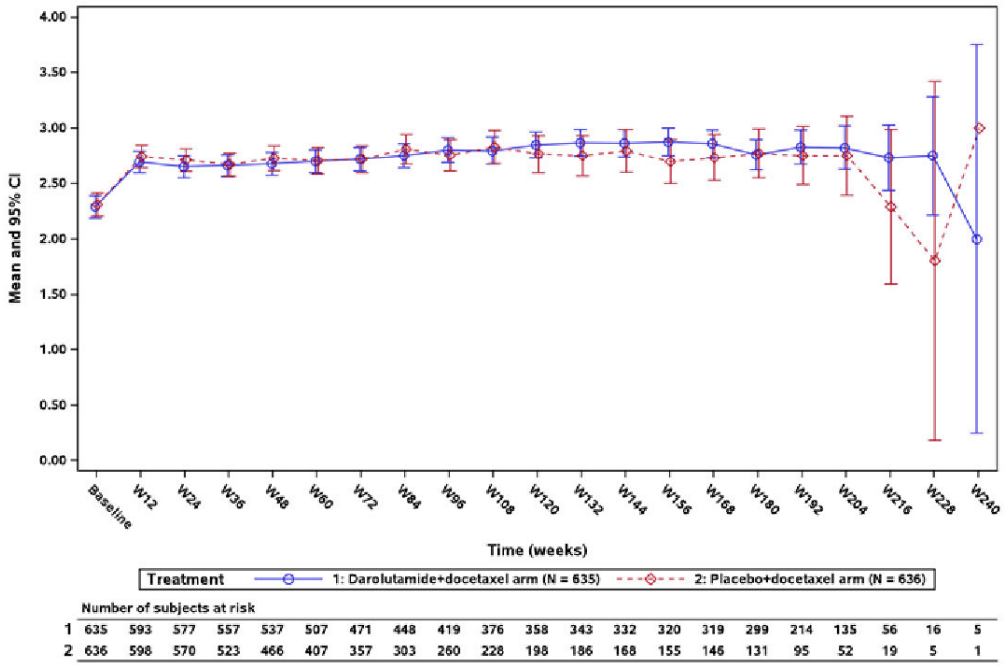
Rysunek 25.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej fizycznych objawów związanych z chorobą (DRS-P) [18]



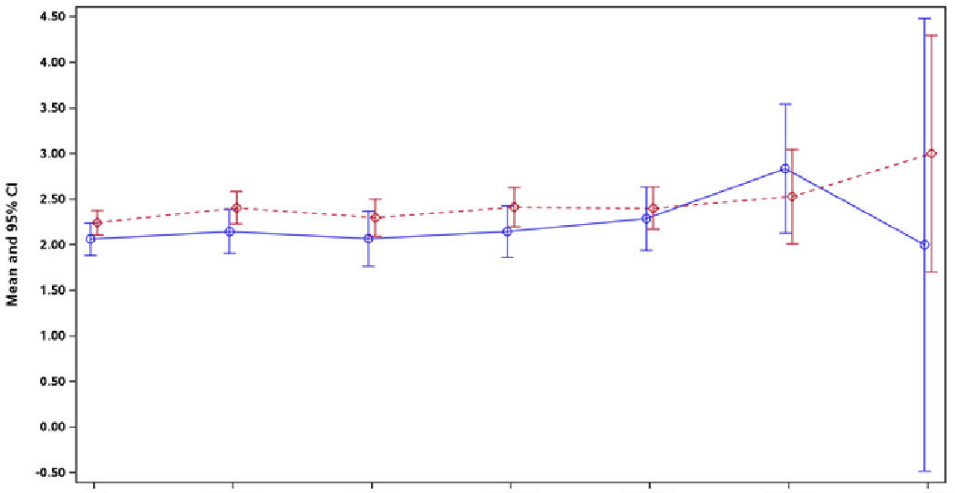
Rysunek 26.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej fizycznych objawów związanych z chorobą (DRS-P) [18]



Rysunek 27.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej emocjonalnych objawów związanych z chorobą (DRS-E) [18]

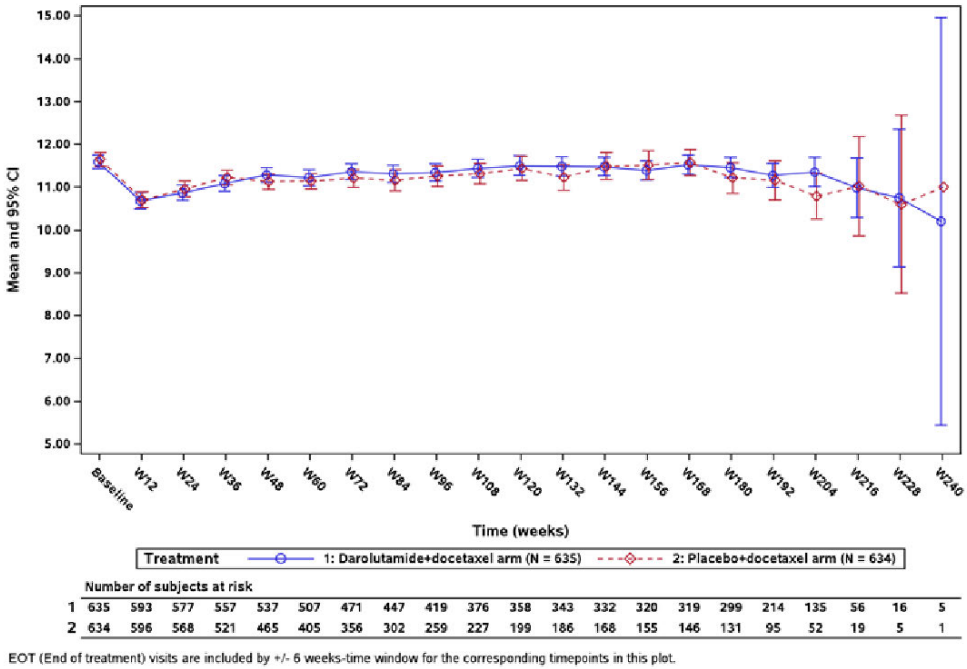


Rysunek 28.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej emocjonalnych objawów związanych z chorobą (DRS-E) [18]



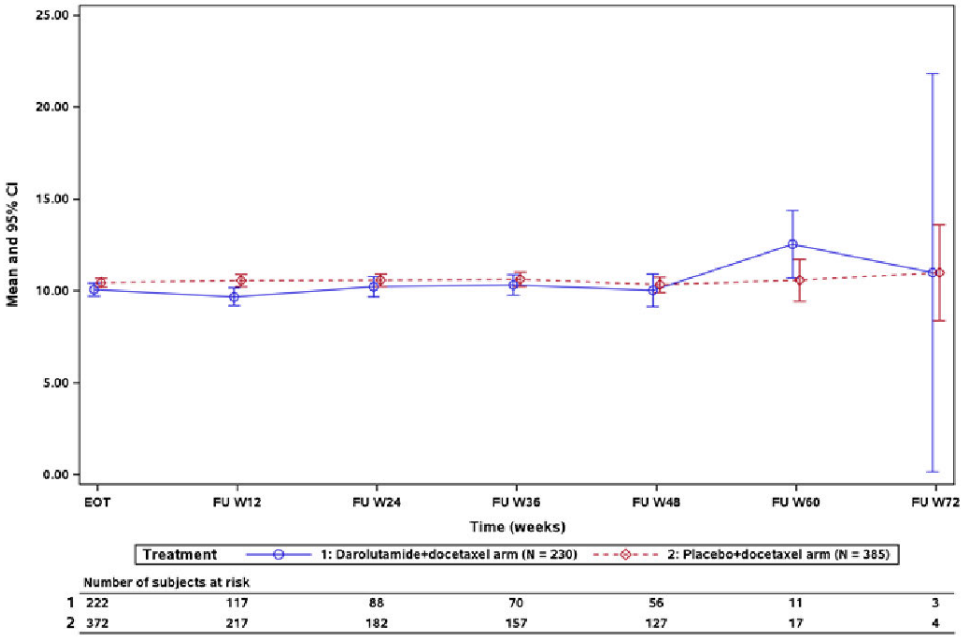
Abbreviation: EOT = End of treatment visit, FU = Follow-up.

Rysunek 29.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TSE) [18]



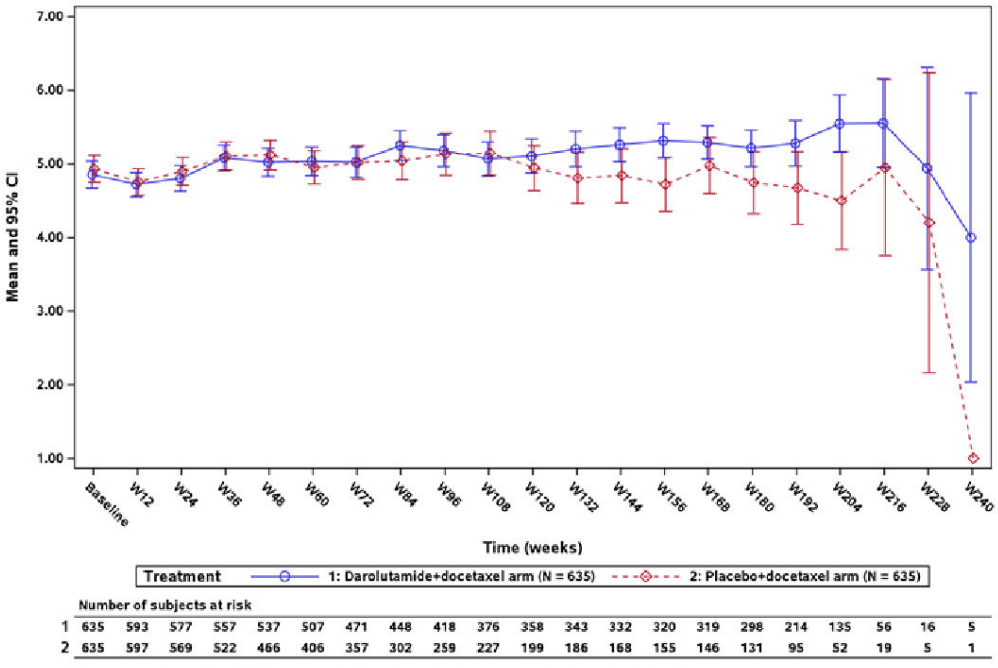
EOT (End of treatment) visits are included by +/- 6 weeks-time window for the corresponding timepoints in this plot.

Rysunek 30.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie FU – wynik podskali dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TSE) [18]



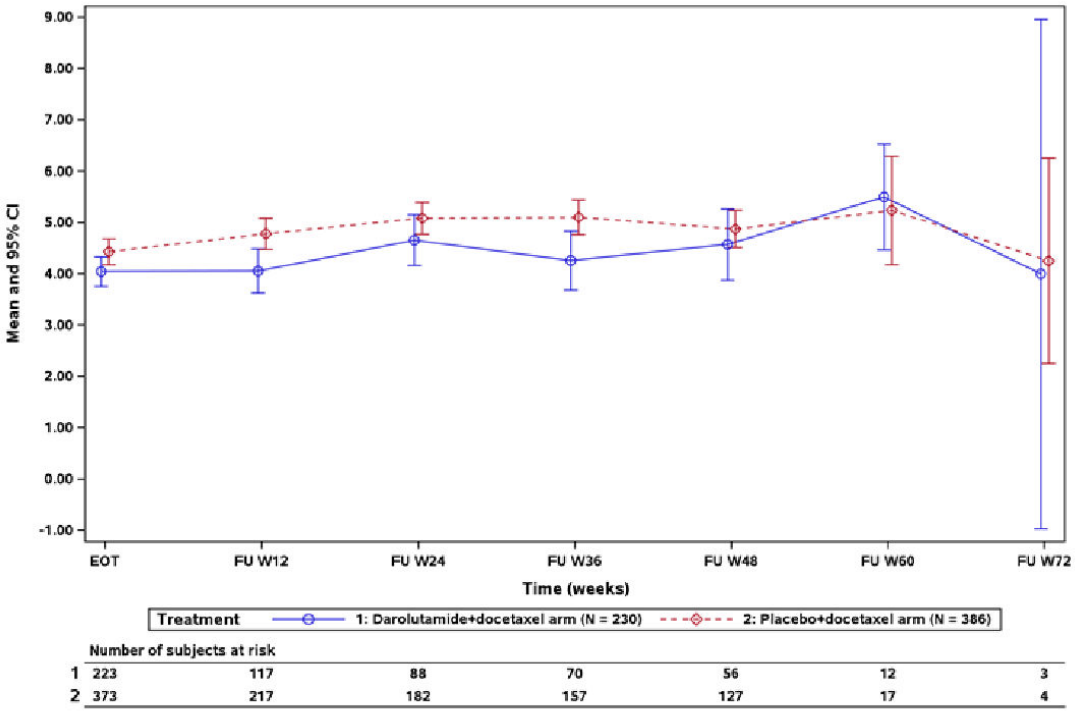
Abbreviation: EOT = End of treatment visit, FU = Follow-up.

Rysunek 31.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej funkcjonowania dobrego samopoczucia (FWB) [18]



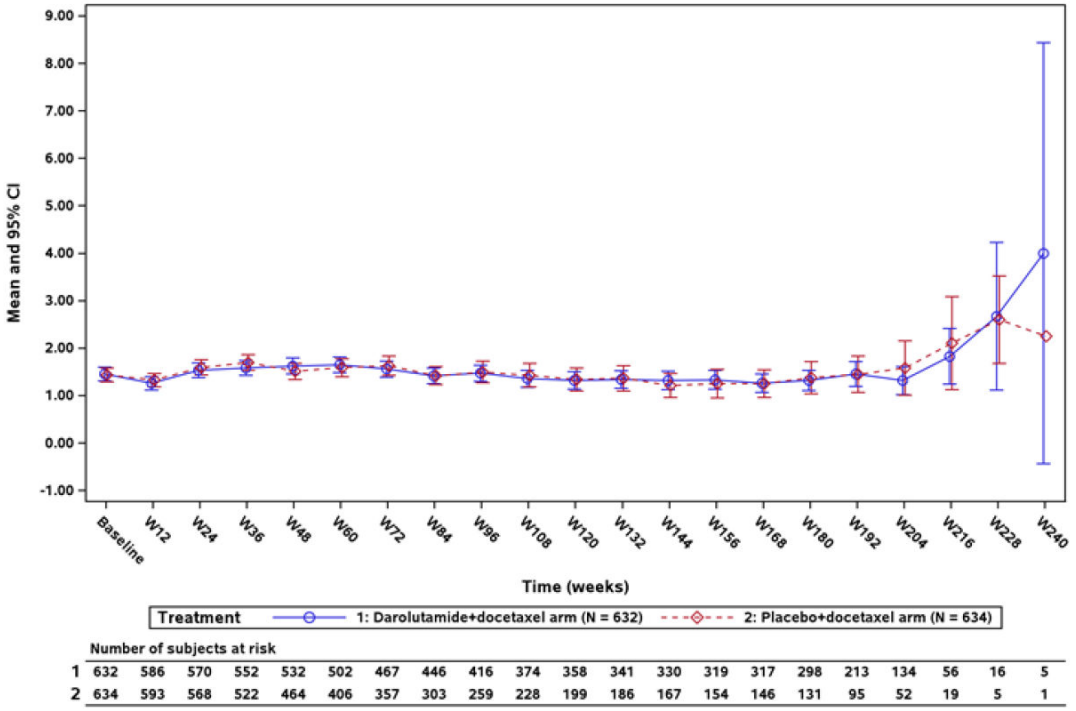
EOT (End of treatment) visits are included by +/- 6 weeks-time window for the corresponding timepoints in this plot.

Rysunek 32.
Wyniki kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 w okresie leczenia – wynik podskali dotyczącej funkcjonowania dobrego samopoczucia (FWB) [18]

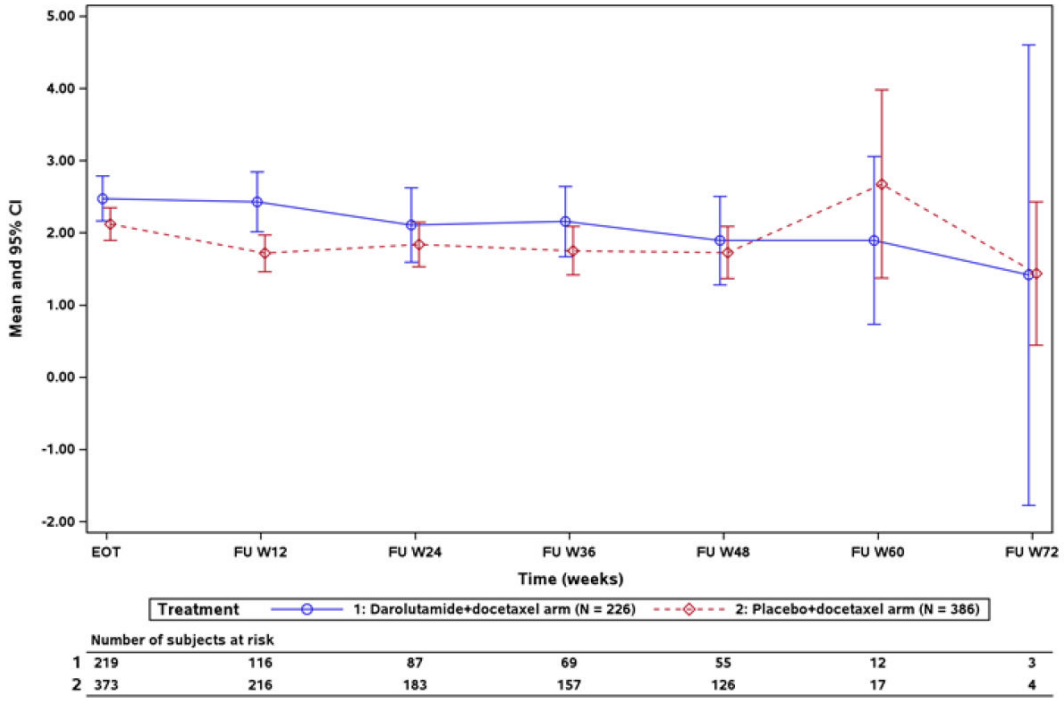


Abbreviation: EOT = End of treatment visit, FU = Follow-up.

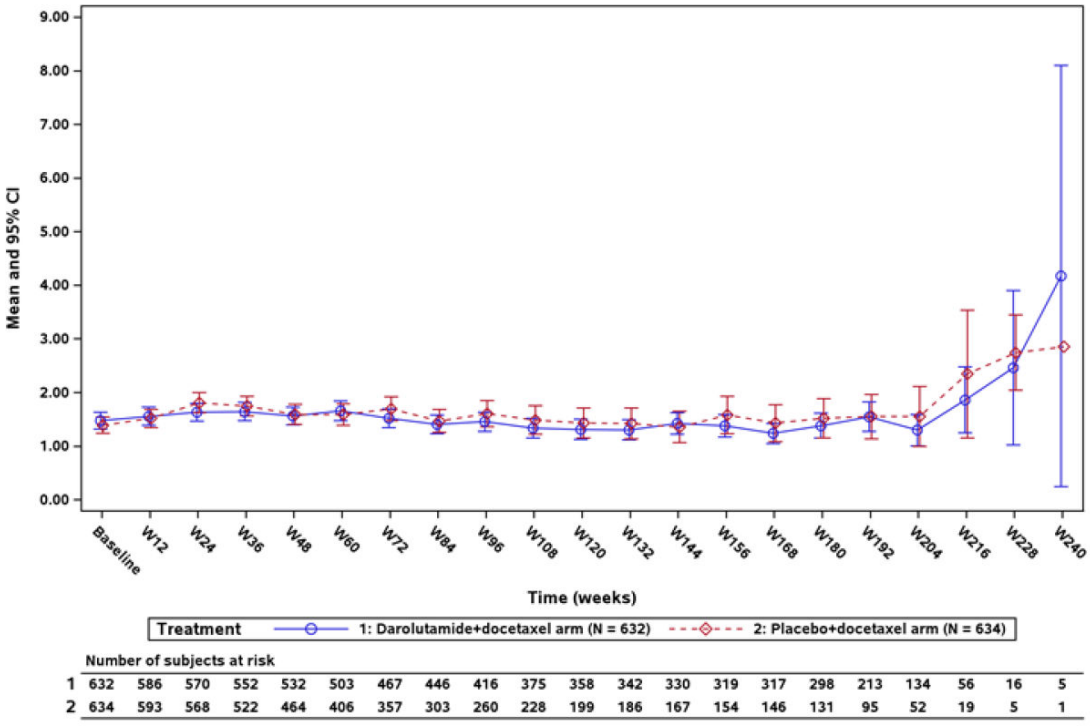
Rysunek 33.
Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie leczenia – skala nasilenia bólu [18]



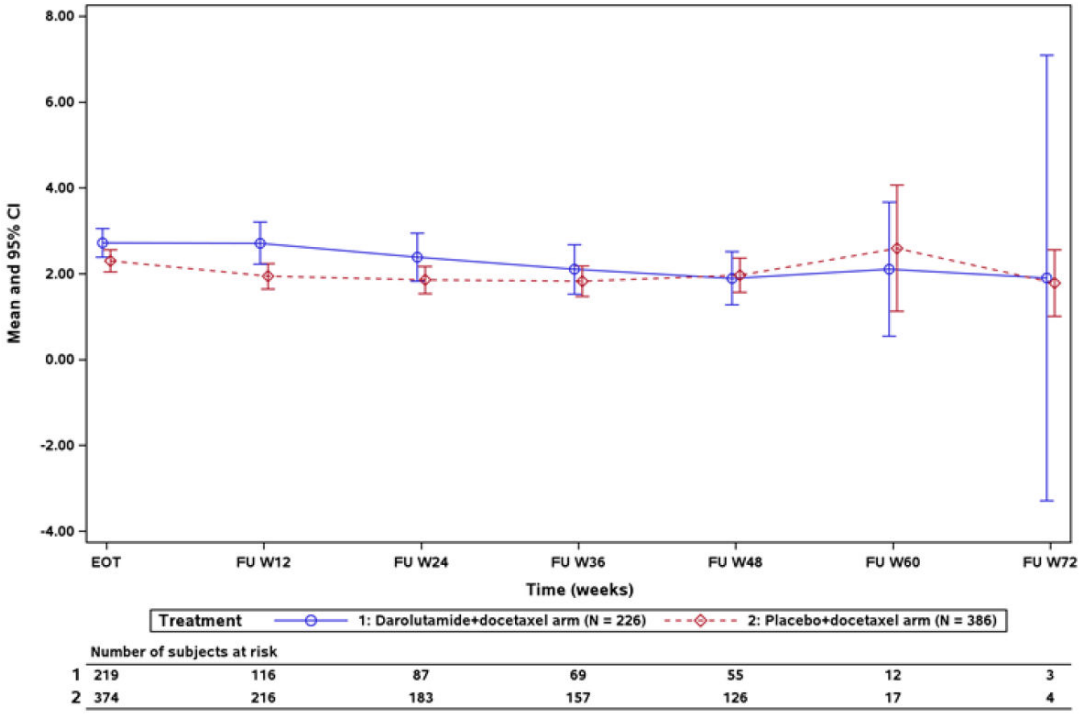
Rysunek 34.
Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie FU – skala nasilenia bólu [18]

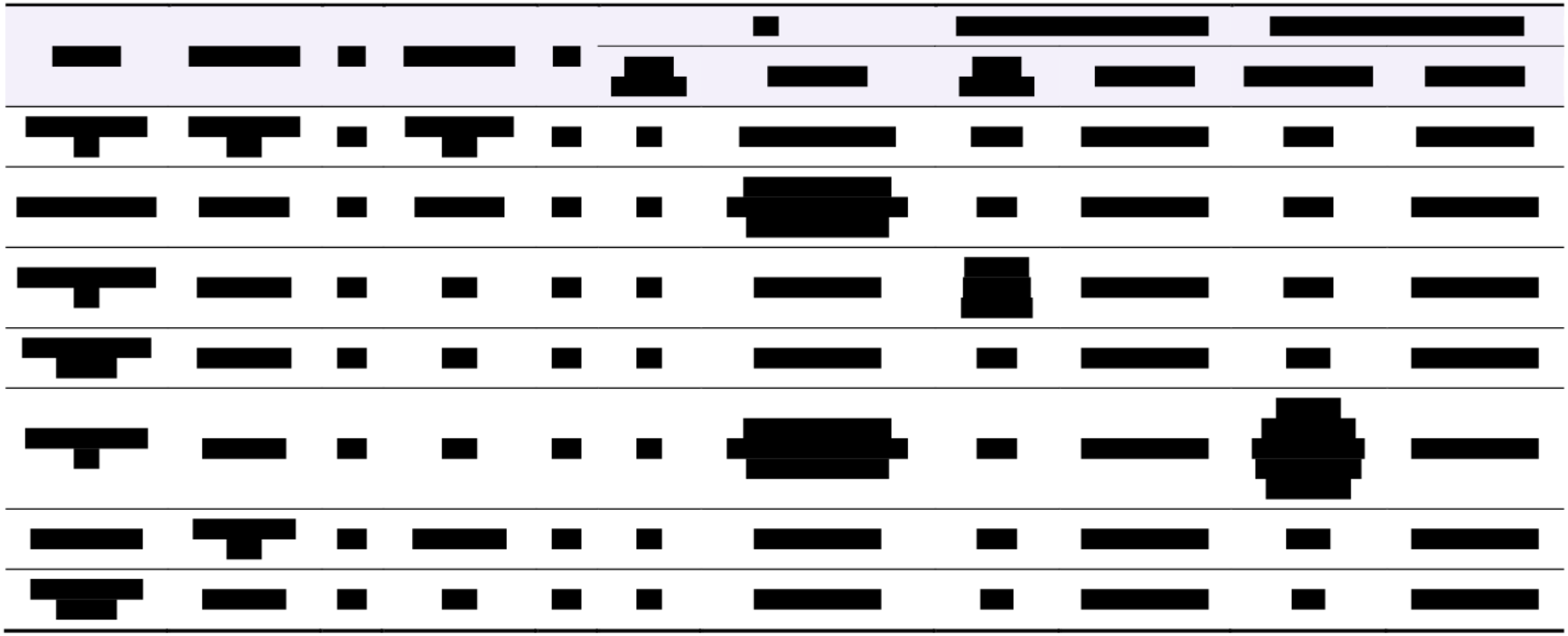


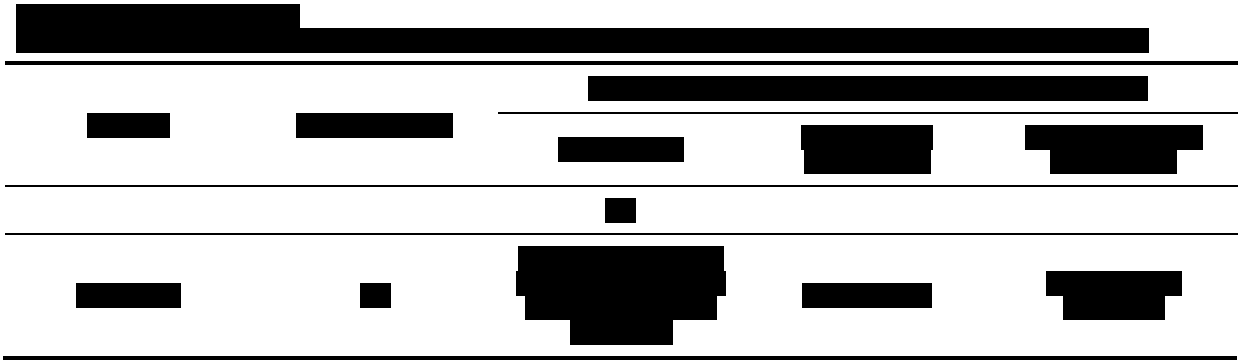
Rysunek 35.
Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie leczenia – uciążliwość dolegliwości bólowych [18]



Rysunek 36.
Wyniki kwestionariusza BPI-SF w okresie FU – uciążliwość dolegliwości bólowych [18]

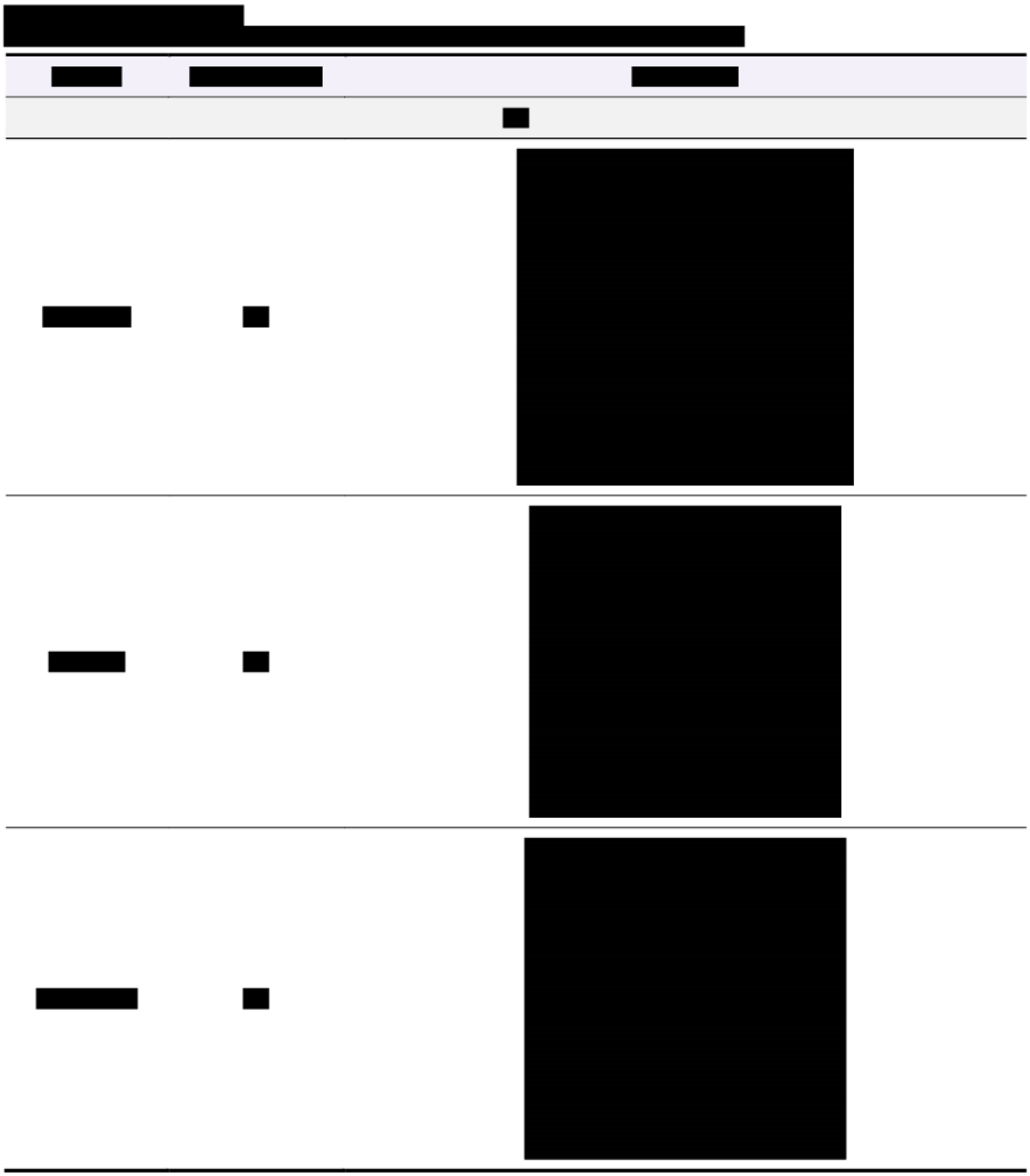




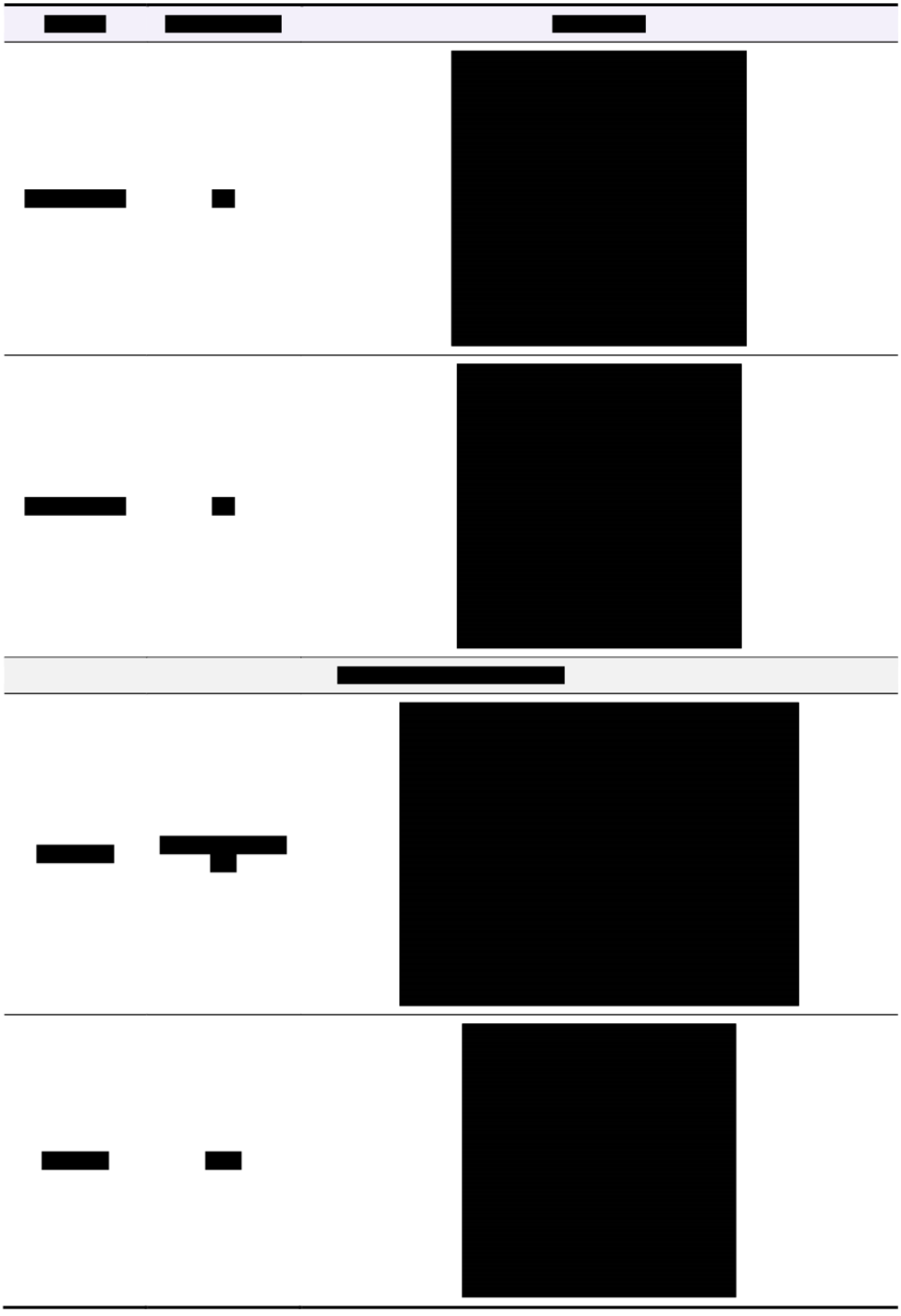


[redacted]

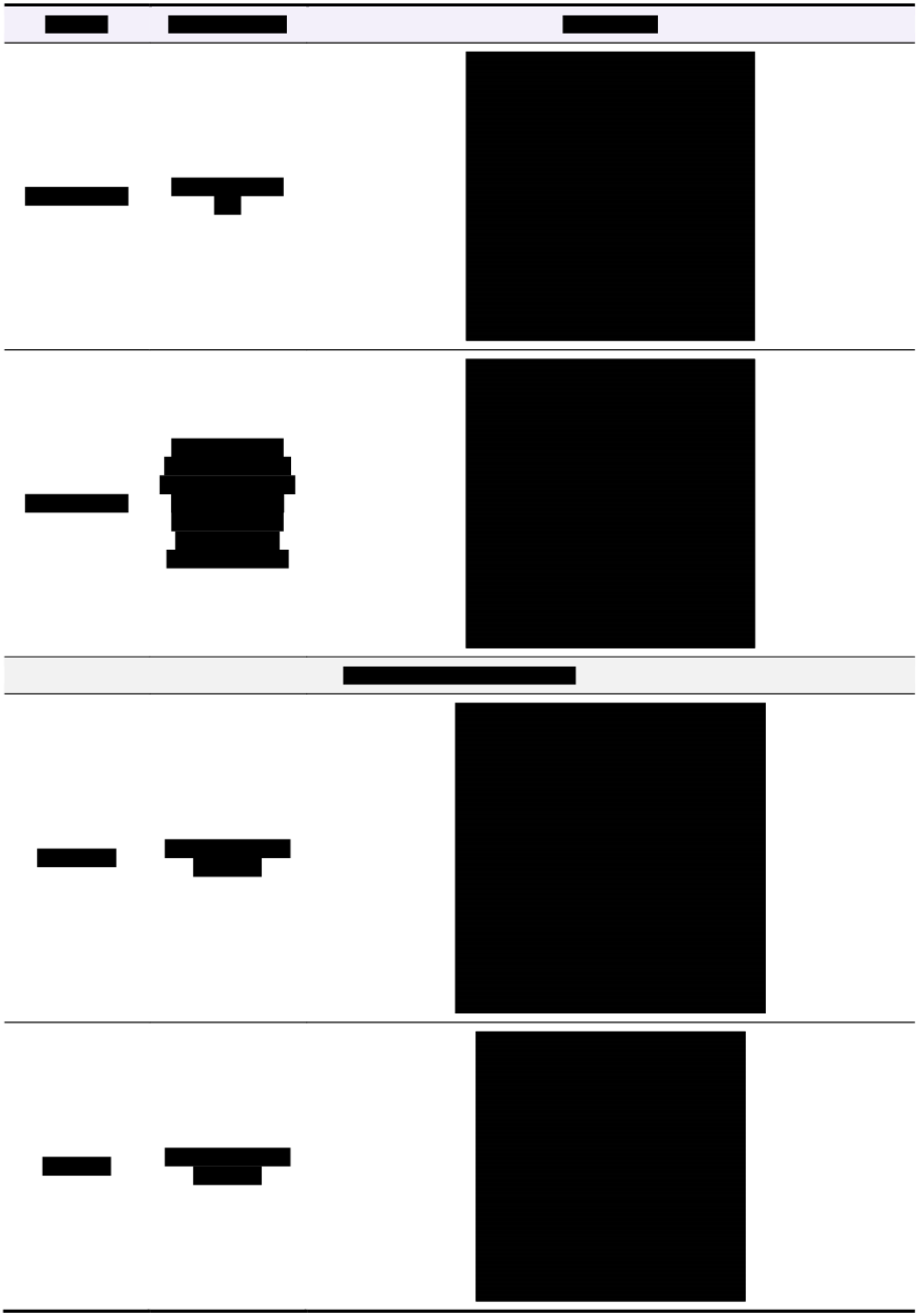
[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań

D.1. Badanie dla porównania DAR + ADT + DOC vs PLC + ADT + DOC (ARASENS)

ARASENS [16–21]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa DAR w skojarzeniu z DOC i ADT w porównaniu do terapii DOC oraz ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Pisemna zgoda na udział w badaniu; 2. Mężczyźni w wieku ≥18 r.ż.; 3. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak stercza; 4. Udokumentowana obecność przerzutów, (zmiany wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej, badaniu radiograficznym lub magnetycznym rezonansie jądrowym) oceniona przez badacza oraz potwierdzona w procesie centralnej oceny radiologicznej. Choroba przerzutowa zdefiniowana jako zmiany złośliwe w badaniu scyntygrafii kości lub w mierzalnych węzłach chłonnych powyżej rozwidlenia aorty lub zmiany w tkankach miękkich lub trzewnych zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; 5. Spełnienie kryteriów kwalifikacji do terapii ADT i DOC w ocenia badacza; 6. Rozpoczęcie terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH lub orchidektomia) w skojarzeniu z lub bez terapii antyandrogenowej lekami pierwszej generacji, nie dłużej niż 12 tyg. przed randomizacją. U pacjentów leczonych agonistami LHRH rekomendowano leczenie w skojarzeniu z antyandrogenami pierwszej generacji przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją. Wymagano zakończenia terapii antyandrogenowej pierwszej generacji przed randomizacją; 7. Stopień sprawności 0–1 w skali ECOG; 8. Stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl, bezwzględna liczba neutrofili ≥1,5 x 10^9/l, liczba płytek krwi ≥100 x 10^9/l (bez stosowania czynników wzrostu w czasie 4 tyg., ani transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed pobraniem próbek krwi na potrzeby oznaczeń laboratoryjnych na etapie skriningu; 9. Wartości ALT i AST ≤1,5 x powyżej górnej granicy normy (GGN), bilirubina całkowita ≤GGN, kreatynina ≤2,0 x GGN w badaniach krwi wykonanych w trakcie skriningu; 10. Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (dotyczy również partnerek z potencjałem rozrodczym) oraz powstrzymanie się od dawstwa nasienia na czas trwania badania i przez 3 mies. po zakończeniu terapii DAR i przez 6 mies. po zakończeniu terapii DOC.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
11. Obecność przerzutów wyłącznie regionalnych, w węzłach chłonnych (N1, poniżej rozwidlenia aorty); 12. Uprzednia terapia inhibitorami receptorów androgenowych drugiej generacji (enzalutamidem, apalutamidem, darolutamidem lub innymi w trakcie badań) lub wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe inhibitorami enzymu CYP17 (octanem abirateronu lub ketokonazolem p.o.) lub CTH albo immunoterapia raka prostaty przed randomizacją; 13. Prowadzenie RTH (napromieniowanie wiązką zewnętrzną, brachyterapia lub terapia radiofarmaceutykami) w czasie 2 tyg. przed randomizacją; 14. Rozpoznana nadwrażliwość na badany lek, na leki z grupy, do której należy badany lek lub na którykolwiek ze składników leków przyjmowanych w ramach badania; 15. Przeciwwskazania zarówno do przeprowadzenia tomografii komputerowej jak i rezonansu magnetycznego z kontrastem; 16. Udar, zawał, ciężka/ niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych/ obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA w okresie 6 miesięcy przed randomizacją; 17. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥160 mmHg lub rozkurczowe ≥100 mmHg); 18. Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego który nie rozprzestrzenił się poza warstwę tkanki łącznej) w ciągu 5 lat przed randomizacją; 19. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub przebyty zabieg, który w ocenie badacza może znacząco wpływać na wchłanianie leku; 20. Aktywne zapalenie wątroby, wykrywalne zakażenie HIV lub przewlekła choroba wątroby wymagająca leczenia;

ARASENS [16–21]
21. Terapia lekiem w fazie badań w okresie 28 dni przed randomizacją lub 5 okresów półtrwania (w zależności, który okres jest dłuższy) lub uczestnictwo w innym badaniu z lekiem eksperymentalnym; 22. Inne ciężkie lub nieustabilizowane choroby, które w ocenie badacza mogą wpływać na stosowanie procedur; 23. Niezdolność do połykania leków przyjmowanych p.o.; 24. Osoby pozostające w bliskiej relacji lub podlegające osobom prowadzącym badanie; 25. Wcześniejsze przydzielenie terapii w ramach badania.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: • OS **Pozostałe PK:** • czas do progresji do CRPC • czas do wystąpienia progresji bólu • przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE) • czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (SSE) • czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej • czas do pogorszenia jakości życia (• czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni • czas do progresji PSA • profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		DAR + ADT + DOC	PLC + ADT + DOC
Liczba pacjentów		651	654
Wiek [lata], mediana (zakres)		67 (41–89)	67 (42–86)
Etniczność kaukaska, n (%)		345 (53,0)	333 (50,9)
Czas trwania choroby [mies.]		bd	bd
Liczba uprzednich terapii		bd	bd
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**ADT**	651 (100,0)	652 (99,7)
	agonista/antagonista LHRH	635 (97,5)	635 (97,1)
	orchidektomia	11 (1,7)	12 (1,8)
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia	5 (0,8)	5 (0,8)
	DOC	bd	bd
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**	572 (87,9)	582 (89,0)
	prostatektomia	44 (6,8)	42 (6,4)
	przebyta operacja	31 (4,8)	21 (3,2)
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego	8 (1,2)	7 (1,1)
	inne	4 (0,6)	3 (0,5)
Uprzednia RTH, n (%)		28 (4,3)	22 (3,4)
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)		546 (83,9)	566 (86,5)
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**<8**	122 (18,7)	118 (18,0)
	≥8	505 (77,6)	516 (78,9)

ARASENS [16–21]			
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd	bd
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		30,3 (0–9219)	24,2 (0–11 947)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		148 (40–4885)	140 (36–7680)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	466 (71,6)	462 (70,6)
	1	185 (28,4)	190 (29,1)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	45 (6,9)	30 (4,5)
	T3	36 (5,5)	38 (5,8)
	T4	563 (86,5)	580 (88,7)
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	**M1 obecność przerzutów odległych**	558 (85,7)	566 (86,5)
	M0 brak przerzutów odległych	86 (13,2)	82 (12,5)
	MX nie oceniono	7 (11,0)	6 (0,9)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	**M1a, tylko w węzłach chłonnych (nieregionalnych)**	23 (3,5)	16 (2,4)
	M1b, do kości i/lub w węzłach chłonnych	517 (79,4)	520 (79,5)
	M1c, trzewne i/lub do kości lub węzłów chłonnych	111 (17,1)	118 (18,0)
Obciążenie przerzutami, n (%)	**wysokie**	497 (76,3)	508 (77,7)
	niskie	154 (23,7)	146 (22,3)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia		**DAR + DOC + ADT** vs **PLC + DOC + ADT** Grupa badana: **DAR** p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z **DOC** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni (6 cykli) i **prednizonem lub prednizolonem** według uznania lekarza oraz **ADT** (agonista / antagonista LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją) Grupa kontrolna: **PLC** podawane p.o. BID, **DOC** IV w dawce 75 mg/m² co 21 dni (6 cykli) oraz **ADT** (agonista / antagonista LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją) Rekomendowana premedykacja: deksametazon p.o. w dawce 8 mg na 12, 3 oraz 1 godz. przed podaniem DOC Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia: • objawów progresji choroby, • zmiany terapii przeciwnowotworowej, • nieakceptowalnej toksyczności, • wycofania zgody na udział w badaniu klinicznych, • decyzji badacza lub osoby wyznaczonej przez badacza o przerwaniu terapii w ramach badania, • zgonu, • nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń dotyczących terapii. Zgodnie z protokołem badania leczenia mogło zostać przerwane lub dawka leku mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej toksyczności. Jeżeli u pacjenta wystąpiło AE w stopniu ≥3 leczenie było przerwane do momentu ustąpienia AE do stopnia ≤2. Pacjent, u	

ARASENS [16–21]		
	którego AE ustąpiło w wymaganym stopniu mógł ponownie otrzymać terapię w niższej dawce (300 mg BID). Dawkowanie badanego leku <300 mg BID nie było dopuszczone.	
Kointerwencje	Dopuszczalne terapie obejmowały m.in.: leczenie przeciwbólowe, RTH paliatywną, interwencję chirurgiczną, leczenie bisfosfonianami i denozumabem oraz w przypadku wystąpienia toksyczności DOC – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów lub makrofagów.	
Czas trwania leczenia [mies.], mediana (zakres)	41,0 (0,1–56,5)	16,7 (0,3–55,8)
Mediana okresu obserwacji [mies], mediana	43,7	42,4
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem rozległości choroby (obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych M1a lub przerzutów do kości M1b lub przerzutów trzewnych M1c) oraz względem stężenia ALP (poniżej lub powyżej górnej granicy normy)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IWRS (ang. *interactive voice/web response system*)	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania, n/N (%)	0/651 (0) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 352/651 (54,1) zaprzestało terapii: kliniczna progresja choroby – 127 (19,5) radiologiczna progresja choroby – 84 (12,9) AE – 72 (11,1) zgon – 8 (1,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 25 (3,8) decyzja badacza – 3 (0,5) inne[a] – 33 (5,1)	3/654 (0,5) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 526/654 (80,4) zaprzestało terapii: kliniczna progresja choroby – 272 (41,6) radiologiczna progresja choroby – 132 (20,2) AE – 53 (8,1) zgon – 5 (0,8) wycofanie zgody na udział w badaniu – 35 (5,4) decyzja badacza – 6 (0,9) inne[a] – 23 (3,5)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*MedDRA (24.1)*	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i byli oceniani zgodnie z grupą, do której byli pierwotnie przydzieleni) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, otrzymali ≥1 dawkę leku i byli oceniani w grupie, zgodnie z przyjętą interwencją)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Brazylia, Meksyk, Australia, Belgia, Holandia, Finlandia, Szwecja, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Polska, Czechy, Bułgaria, Rosja, Izrael, Japonia, Chiny, Taiwan, Korea Płd.)	
Sponsor badania	Bayer, Orion Corporation, Orion Pharma	

a) w tym niestosowanie się do zaleceń, dodatkowe rozpoznanie pierwotnego raka, utrata z FU, naruszenie procedur przewidzianych w protokole badania i inne

D.2. Badania dla komparatorów

D.2.1. ARCHES

ARCHES [22, 23]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ENZ w skojarzeniu z ADT względem placebo i ADT w terapii dorosłych mężczyzn z mHSPC
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Dorośli mężczyźni z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym gruczolakorakiem prostaty, bez przebudowy neuroendokrynnej, przewagi komórek sygnetowatych, ani raka drobnokomórkowego; 2. Stopień sprawności 0–1 w skali ECOG; 3. Nowo rozpoznany lub nawrotowy (po uprzedniej terapii miejscowej) hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (zmiany wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej lub magnetycznym rezonansie jądrowym); do badania nie kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w węzłach chłonnych ograniczonymi do regionu miednicy; 4. Kontynuacja terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH) lub przebyta orchidektomia; 5. Terapia DOC ≤6 cykli zakończona w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu przyjmowania DOC; 6. Terapia ADT ≤3 mies. (agonistą/ antagonistą LHRH lub orchidektomia z lub bez konkurencyjnej terapii antyandrogenami) przed randomizacją była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja radiologiczna lub biochemiczna; 7. Terapia ADT ≤6 mies. (agonistą/ antagonistą LHRH lub orchidektomia z lub bez konkurencyjnej terapii antyandrogenami) przed randomizacją, jeśli pacjent był jednocześnie leczony DOC była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja radiologiczna lub biochemiczna; 8. Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa / adjuwantowa ADT trwająca krócej niż 39 mies. i zakończona >9 mies. przed randomizacją była dozwolona; 9. Udział pacjentów po 1 cyklu radioterapii paliatywnej lub po operacji przeprowadzonej celem redukcji objawów choroby przerzutowej, w czasie ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania, był dozwolony. 10. Przewidywana długość życia ≥12 mies. w ocenie badacza; 11. Stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych u pacjentów aktywnych seksualnie i ich partnerek z potencjałem rozrodczym; stosowanie prezerwatyw podczas stosunku płciowego z partnerkami będącymi w ciąży; zgoda na wstrzymanie się od dawstwa nasienia przez okres badania i 3 mies. od zaprzestania leczenia.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
1. Progresja choroby (oceniana w badaniach obrazowych lub na podstawie wzrostu PSA) przed randomizacją, w trakcie terapii ADT i/lub DOC; 2. Poważne choroby towarzyszące lub infekcje. 3. Podejrzenie przerzutów do mózgu lub czynna choroba opon mózgowo-rdzeniowych; 4. Inny nowotwór złośliwy w okresie 3 lat przed skriningiem (z wyjątkiem całkowicie ukończonego leczenia z nikłym prawdopodobieństwem nawrotu choroby w ocenie badacza); 5. Napady padaczkowe w wywiadzie lub predyspozycja do ich wystąpienia; 6. Utrata świadomości w wywiadzie lub przemijający atak niedokrwienny w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem badania; 7. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych podawanych pacjentom w ramach badania; 8. Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa lub choroba żołądkowo-jelitowa, która skutkuje upośledzeniem wchłaniania składników pokarmowych; 9. Duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 10. Stosowanie innych niż dopuszczone w kryteriach włączenia, terapii raka gruczołu krokowego, tym leczenie aminoglutetymidem, ketokonazolem, octanem abirateronu lub enzalutamidem lub innymi inhibitorami receptorów androgenowych lub syntezy androgenów będącymi w fazie badań klinicznych; inhibitorów 5α reduktazy (finasterydu, dutasterydu), estrogenów, octanu cyproteronu, androgenów, glikokortykoidów (stosowanych systemowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dobę), leków ziołowych o działaniu hormonalnym i/lub obniżającym stężenie PSA, substancji w trakcie badań klinicznych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub przyjmowanie bisfosfonianów lub denosumabu w czasie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania (o ile nie były przyjmowane w stałych dawkach lub celem leczenia zdiagnozowanej osteoporozy).
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: • rPFS **Pozostałe PK:** • czas do progresji PSA • niewykrywalne PSA • czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym cytotoksycznej lub hormonalnej)

ARCHES [22, 23]			
• ORR • czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego • OS • czas do wystąpienia pierwszego SSE • czas do wystąpienia oporności na kastrację • jakość życia • czas do progresji bólu			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		**ENZ + ADT**	**PLC + ADT**
Liczba pacjentów		574	576
Wiek [lata], mediana (zakres)		70 (46–92)	70 (42–92)
Etniczność kaukaska, n (%)		466 (81,2)	460 (79,9)
Czas trwania choroby [mies.]		bd	bd
Liczba uprzednich terapii		bd	bd
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**ADT**	535 (93,2)[a]	514 (89,2)[b]
	agonista/antagonista LHRH	bd	bd
	orchidektomia	bd	bd
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia	bd	bd
	DOC	103 (17,9)	102 (17,9)
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**	bd	bd
	prostatektomia radykalna	72 (12,5)	89 (15,5)
	przebyta operacja	bd	bd
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego	bd	bd
	inne	bd	bd
Uprzednia RTH, n (%)		73 (12,7)	72 (12,5)
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)		bd	bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**<8**	171 (29,8)	187 (32,5)
	≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd	bd
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		5,4 (0–4823,5)	5,1 (0–19 000,0)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	448 (78,0)	443 (76,9)
	1	125 (21,8)	133 (23,1)
Stopień	**T0–T2**	bd	bd

ARCHES [22, 23]			
zaawansowania nowotworu, n (%)	T3	bd	bd
	T4	bd	bd
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	M1 obecność przerzutów odległych	402 (70,0)	365 (63,4)
	M0 brak przerzutów odległych	83 (14,5)	86 (14,9)
	MX nie oceniono	88 (15,3)	125 (21,7)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	wyłącznie do kości	268 (46,7)	245 (42,5)
	wyłącznie do tkanek miękkich	51 (8,9)	45 (7,8)
	do kości i tkanek miękkich	217 (37,8)	241 (41,8)
Obciążenie przerzutami, n (%)	wysokie	354 (61,7)	373 (64,8)
	niskie	220 (38,3)	203 (35,2)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia		**ENZ + ADT** vs **PLC + ADT** Grupa badana: **ENZ** p.o. w dawce 160 mg/d w skojarzeniu z **ADT** (obustronna orchidektomia lub agonista/antagonista LHRH). W przypadku wystąpienia AE w stopniu ≥3 związanego z leczeniem i braku możliwości złagodzenia nasilenia AE za pomocą dopuszczonych w ramach badania terapii, istniała możliwość przerwania leczenia na 1 tydzień lub do czasu gdy nasilenie AE zmniejszy się do stopnia ≤2. Wówczas możliwe było ponowne podanie ENZ w dawce 160 mg/d lub w zredukowanej dawce 120 lub 80 mg/d. Jeżeli podano lek w zredukowanej dawce lub przerwano leczenie na okres >2 tyg. wymagana była konsultacja medyczna. Grupa kontrolna: **PLC** w skojarzeniu z **ADT** (obustronna orchidektomia lub agonista/antagonista LHRH). Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia: • nieakceptowalnej toksyczności, • radiologicznej progresji choroby potwierdzonej w niezależnej weryfikacji centralnej; • rozpoczęcia terapii innym badanym lekiem lub nowej terapii celem leczenia raka gruczołu krokowego.	
Kointerwencje		Dopuszczone terapie obejmowały m.in.: transfuzje krwi i podanie czynnika wzrostu zgodnie ze standardem terapii i wytycznymi instytucjonalnymi, steroidy zgodnie ze standardem terapii (we wskazaniach innych niż rak gruczołu krokowego), leczenie przeciwbólowe zgodnie ze standardem terapii i wytycznymi instytucjonalnymi, RTH paliatywną, dopuszczone szczepienia (we wskazaniach innych niż rak gruczołu krokowego), paliatywne procedury chirurgiczne celem leczenia objawów ze strony układu kostnego, leczenie hormonalne objawów niepożądanych po podaniu analogów LHRH (np. uderzenia gorąca) za zgodą jednostki odpowiedzialnej za kontrolę medyczną, flutamid, bikalutamid lub nilutamid podawane razem z agonistą lub antagonistą receptora LHRH celem przeciwdziałania uderzeniom gorąca.	
Mediana okresu obserwacji		44,6 mies. (analiza OS); 14,4 mies. (analiza PFS)	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA	
Randomizacja		TAK, ze stratyfikacją względem obciążenia przerzutami zgodnie z kryteriami CHAARTED (niskie vs wysokie) i wcześniejszej terapii DOC	

ARCHES [22, 23]		
	(brak vs 1–5 cykli vs 6 cykli)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IRT	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania, n/N (%)	2/574 (0,3) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 135/572 (23,6) zaprzestało terapii: • AE – 28 (4,9) • zgon – 9 (1,6) • progresja choroby – 65 (11,3) ○ radiologiczna progresja choroby – 49 (8,5) ○ kliniczna progresja choroby – 38 (6,6) ○ progresja PSA – 29 (5,1) • niezgodność z protokołem – 2 (0,3) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 25 (4,4) • utrata z FU – 0 (0) • inne – 6 (1,0)	2/576 (0,3) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 242/574 (42,2) zaprzestało terapii: • AE – 21 (3,6) • zgon – 7 (1,2) • progresja choroby – 171 (29,7) ○ radiologiczna progresja choroby – 125 (21,7) ○ kliniczna progresja choroby – 75 (13,0) ○ progresja PSA – 105 (18,2) • niezgodność z protokołem – 1 (0,2) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 30 (5,2) • utrata z FU – 1 (0,2) • inne – 11 (1,9)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie. Przeprowadzono analizy wrażliwości.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*MedDRA (23.0)*	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisanej interwencji.)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki, Argentyna, Chile, Australia, Nowa Zelandia, Kanada, Belgia, Holandia, Dania, Finlandia, Szwecja, Francja, Włochy, Hiszpania, Niemcy, Wielka Brytania, Polska, Słowacja, Rumunia, Rosja, Japonia, Korea Płd., Taiwan	
Sponsor badania	Astellas Pharma Global Development, Inc.	

a) 72,1% pacjentów przyjmowało terapię ADT przez okres nie dłuższy niż 3 mies.; b) 68,4% pacjentów przyjmowało terapię ADT przez okres nie dłuższy niż 3 mies.

D.2.2. CHAARTED

CHAARTED [24–26]
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOC w skojarzeniu z ADT w porównaniu do ADT w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Wiek ≥18 lat; 2. Pacjenci z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego z podwyższonym poziomem antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA); 3. Radiologicznie potwierdzona choroba przerzutowa; 4. Ocena sprawności 0–2 w skali ECOG (pacjenci z wynikiem 2 kwalifikowali się, pod warunkiem, że obniżona sprawność była spowodowana rakiem prostaty); 5. Leczenie adjuwantowe ADT trwające ≤24 mies. było dozwolone pod warunkiem, że progresja nastąpiła po ≥12 mies. od zakończenia terapii; 6. Leczenie ADT choroby przerzutowej było dozwolone, pod warunkiem, że nie wystąpiła progresja, a leczenie rozpoczęto w ciągu 120 dni przed randomizacją;

CHAARTED [24–26]

7. Odpowiednie funkcje narządowe do leczenia DOC;
8. Wyrażenie pisemnej zgody.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wzrost PSA o ponad 50% od momentu rozpoczęcia terapii ADT do momentu randomizacji (odpowiadający progresji biochemicznej);
2. Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
3. Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa;
4. Inny nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry;
5. Neuropatia obwodowa w stopniu >1;
6. Znana poważna nadwrażliwość na DOC lub inne substancje aktywne stosowane w badaniu
7. Aktywna choroba sercowa (dusznica, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego) w ciągu ostatnich 6 mies.

Oceniane punkty końcowe

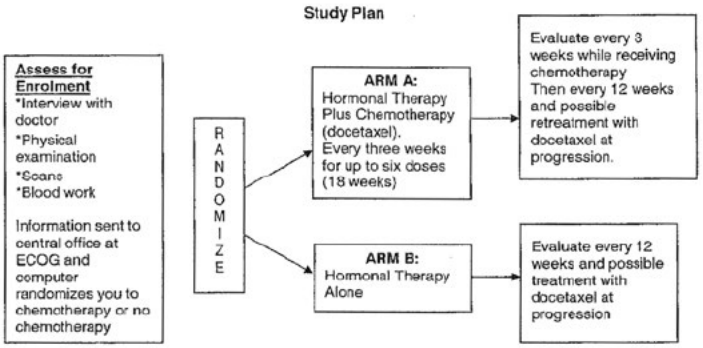
I-rzędowy PK:
- OS

Pozostałe PK:
- czas do klinicznej progresji choroby
- czas do rozwinięcia CRPC
- czas do progresji biochemicznej
- jakość życia
- odpowiedź PSA w 6 mies. i w 12. mies.
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		DOC + ADT	ADT
Liczba pacjentów		397	393
Wiek [lata], mediana (zakres)		64 (36–88)	63 (39–91)
Etniczność kaukaska, n (%)		344 (86,6)	330 (84,0)
Czas trwania choroby [mies.]		bd	bd
Liczba uprzednich terapii		bd	bd
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	ADT	346 (87,2)	341 (86,8)
	agonista/antagonista LHRH	bd	bd
	orchidektomia	bd	bd
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia	bd	bd
	DOC	bd	bd
Wcześniejsza operacja, n (%)	nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza	bd	bd
	prostatektomia	81 (20,4)	73 (18,6)
	przebyta operacja	bd	bd
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego	bd	bd
	inne	bd	bd
Uprzednia RTH, n (%)		27 (6,8)	33 (8,4)

CHAARTED [24–26]			
Brak terapii miejscowej, n (%)		289 (72,8)	286 (72,8)
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**4–6**	21 (5,3)	21 (5,3)
	7	96 (24,2)	83 (21,1)
	8–10	241 (60,7)	243 (61,8)
	nieznany	39 (9,8)	46 (11,7)
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd	bd
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		50,9 (0,2–8540,1)	52,1 (0,1–8056,0)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	277 (69,8)	272 (69,4)
	1	114 (28,7)	115 (29,3)
	2	6 (1,5)	6 (1,5)
	nieznany	0 (0)	1 (0,3)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	bd	bd
	T3	bd	bd
	T4	bd	bd
Przerzuty, n (%)	**trzewne**	57 (14,4)	66 (16,8)
Obciążenie przerzutami, n (%)	**wysokie**[a]	263 (66,2)	249 (62,6)
	niskie	134 (33,8)	143 (36,4)
	nieznane	0 (0)	1 (0,3)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia		**DOC + ADT** vs **ADT** Grupa badana: 6 cykli **DOC** w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała co 3 tyg. w skojarzeniu z **ADT** (analogi LHRH lub kastracja chirurgiczna). Dopuszczono możliwość modyfikacji dawki DOC ze względów bezpieczeństwa. Dawka DOC mogła być zredukowana dwukrotnie (do 65 mg/m^2, a następnie do 55 mg/m^2) w zależności od funkcji narządu, w obszarze którego obserwowano największe nasilenie niepożądanego efektu. Nie było możliwości modyfikowania dawkowania ADT. W przypadku konieczności zredukowania dawki DOC, nie była ona ponownie zwiększana. Zaprzestawano terapii DOC, jeżeli podanie leku opóźniono >3 tyg. od planowanej daty rozpoczęcia dawkowania. Stosowanie czynników wzrostu zależało od decyzji badacza. Grupa kontrolna: **ADT** (analogi LHRH lub kastracja chirurgiczna) Nie było możliwości modyfikowania dawkowania ADT. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia: • szkodliwego działania terapii na zdrowie pacjenta, • wycofania zgody na udział w badaniu, • nieakceptowalnej toksyczności.	

CHAARTED [24–26]		
		
Kointerwencje	Stosowano premedykację deksametazonem p.o. w dawce 8 mg na 12 godz., 3 godz. i 1 godz. przed podaniem DOC. Wszyscy pacjenci przyjmowali węglan wapnia w dawce ≥500 mg p.o. oraz witaminę D w dawce ≥400 IU/d.	
Mediana okresu obserwacji	28,9 mies. (dla daty odcięcia: 23.12.2013) 53,7 mies. (dla daty odcięcia: 23.04.2016)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wieku (<70 lat vs ≥70 lat), stanu sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), planowanego stosowania skojarzonej blokady androgenowej przez >30 dni (TAK vs NIE), stosowania kwasu zoledronowego lub denosumabu celem zapobiegania zdarzeniom kostnym (TAK vs NIE), czasu trwania uprzedniej terapii adiuwantowej ADT (<12 mies. vs ≥12 mies.) oraz obciążenia przerzutami (wysokie[a] vs niskie)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja centralna	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	7/397 (1,8) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia wycofanie zgody na udział w badaniu/decyzja pacjenta – 11 (2,8) utrata z FU – 3 (0,8)	0/393 (0) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia wycofanie zgody na udział w badaniu/decyzja pacjenta – 14 (3,6) utrata z FU – 0 (0)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*CTCAE v. 3.0*	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisanej interwencji[b])	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki)	
Sponsor badania	ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute	

a) Wysokie obciążenie przerzutami zdefiniowano jako obecność przerzutów trzewnych lub ≥4 przerzutów do kości z ≥1 poza obszarem trzonów kręgów i miednicy; b) 7 pacjentów w grupie DOC + ADT oraz 1 pacjent z grupy ADT nie zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.

D.2.3. GETUG-AFU 15

GETUG-AFU 15 [27]
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOC w skojarzeniu z ADT w porównaniu z ADT w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Mężczyźni w wieku ≥18 r.ż; 2. Histologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; 3. Radiologicznie potwierdzona choroba przerzutowa; 4. Wynik Karnofsky'ego ≥70%; 5. Oczekiwana długość życia ≥3 miesiące; 6. Prawidłowa czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek; 7. Dopuszczalne było rozpoczęcie terapii ADT choroby przerzutowej, pod warunkiem, że została rozpoczęta w ciągu 2 mies. poprzedzających badanie; 8. Dopuszczalne było leczenie chemioterapią i/lub ADT w warunkach neoadiuwantowych i adjuwantowych lub w przypadku izolowanego wzrostu PSA, pod warunkiem, że leczenie było zakończone co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania i nie wystąpiły w tym czasie przerzuty lub udokumentowany wzrost PSA; 9. Wyrażenie pisemnej świadomej zgody.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
1. Otrzymywanie chemioterapii z powodu choroby przerzutowej; 2. Radioterapia choroby przerzutowej w okresie 4 tyg. przed randomizacją; 3. Ciężka choroba serca; 4. Kastracja chirurgiczna przed wystąpieniem przerzutów; 5. Objawy przerzutów do mózgu; 6. Neuropatia obwodowa ≥2 stopnia; 7. Inny rak w wywiadzie w przeciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry 8. Inna poważna choroba, która mogłaby zakłócić przebieg badania.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: • OS **Pozostałe PK:** • cPFS – przeżycie wolne od progresji klinicznej • bPFS – przeżycie wolne od progresji biochemicznej • czas do progresji PSA • jakość życia (EORT QLQ C30) • profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		DOC + ADT	ADT
Liczba pacjentów		192	193
Wiek [lata], mediana (IQR)		63 (57–68)	64 (58–70)
Etniczność kaukaska, n (%)		bd	bd
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji [mies.], mediana (IQR)		2,50 (1,55–10,91)	2,07 (1,36–4,97)
Liczba uprzednich terapii		bd	bd
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**ADT**	bd	bd
	agonista/antagonista LHRH	bd	bd
	orchidektomia	bd	bd
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia	bd	bd

GETUG-AFU 15 [27]			
DOC		bd	bd
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**	bd	bd
	prostatektomia	bd (17)	bd (13)
	przebyta operacja	bd	bd
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego	bd	bd
	inne	bd	bd
Uprzednia RTH, n (%)		bd (19)	bd (17)
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)		bd	bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**2–6**	18 (10)	14 (7)
	7	66 (35)	64 (34)
	8–10	103 (55)	113 (59)
	nieznany	5 (3)	2 (1)
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd	bd
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (IQR)		26,7 (5,0–106,2)	25,8 (5,0–126,9)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	181 (94)	176 (91)
	1–2	2 (1)	7 (4)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	bd	bd
	T3	bd	bd
	T4	bd	bd
Przerzuty, n (%)	**do kości**	155 (81)	156 (81)
	do węzłów chłonnych	100 (52)	108 (56)
	do płuc	22 (11)	22 (11)
	do wątroby	9 (5)	3 (2)
Obciążenie przerzutami, n (%)	**wysokie**	92 (48)	91 (47)
	niskie	100 (52)	102 (53)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia		**DOC + ADT** vs **ADT** Grupa badana: do 9 cykli **DOC** IV w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała co 3 tyg. w skojarzeniu z **ADT** (orchidektomia lub agonista LHRH z/bez niesteroidowymi antyandrogenami). Terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub gdy pacjent podjął decyzję o zaprzestaniu udziału w badaniu. Grupa kontrolna: **ADT** (orchidektomia lub agonista LHRH z/bez niesteroidowymi antyandrogenami)	

GETUG-AFU 15 [27]		
	Terapię kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub gdy pacjent podjął decyzję o zaprzestaniu udziału w badaniu.	
Kointerwencje	Stosowano premedykację (deksametazonem p.o. w dawce 8 mg lub innym lekiem z grupy kortykosteroidów w odpowiadającej dawce) wieczorem poprzedzającym podanie DOC, w dniu podania DOC oraz kolejnego dnia. Dopuszczano leczenie bisfosfonianami.	
Mediana okresu obserwacji	83,9 mies. 50 mies. (data odcięcia 31.07.2011)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, użyto metody dynamicznej minimalizacji, mającej zminimalizować nierównowagę w przydziale do grup ze względu na wcześniejszą ADT systemową, chemioterapię choroby miejscowej lub izolowanego zwiększania stężenia PSA oraz grupy ryzyka zgodnie z podziałem Glass'a.	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	utrata z FU – 0 (0)	utrata z FU – 0 (0)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie pacjentów bez zdarzenia na koniec okresu obserwacji	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (version 3)*	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisanej interwencji)[a]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja, Belgia)	
Sponsor badania	UNICANCER[b]	

a) Jeden pacjent przydzielony w procesie randomizacji do grupy leczonej ADT, otrzymał DOC i w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki tego pacjenta w grupie leczonej DOC w skojarzeniu z ADT. W analizie bezpieczeństwa dla grupy otrzymującej ADT nie uwzględniono wyników 1 pacjenta, który otrzymał DOC, 2 pacjentów, u których nastąpił zgon na wczesnym etapie badania oraz 1 pacjenta, u którego nie podano przyczyny; b) Badanie było finansowane przez francuskie Ministerstwo Zdrowia, *Institut National du Cancer* (PHRC), Sanofi-Aventis, AstraZeneca oraz Amgen.

D.2.4. LATITUDE

LATITUDE [29, 30]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABI w skojarzeniu z prednizonem i ADT w porównaniu do ADT w terapii dorosłych mężczyzn z mHSPC.
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Mężczyźni w wieku ≥18 r.ż; 2. Ocena sprawności 0–2 w skali EOCG; 3. Histologiczne lub cytologicznie nowo rozpoznany (≤3 mies. przed randomizacją) rak gruczołowy prostaty bez różnicowania neuroendokrynnego lub cech histologicznych drobnokomórkowych; 4. Obecność przerzutów odległych potwierdzona dodatnim wynikiem scyntygrafii kości lub tomografii komputerowej (CT) lub obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1); 5. Co najmniej dwa z trzech następujących czynników wysokiego ryzyka związanych ze złym rokowaniem: wynik Gleasona

LATITUDE [29, 30]

wynoszący ≥8 (w skali od 2 do 10, z wyższymi wynikami wskazującymi na bardziej agresywną chorobę), co najmniej trzy zmiany kostne i obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (wg RECIST 1.1.);
6. Odpowiednia funkcja wątroby, układu krwiotwórczego i nerek

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsza chemioterapia, radioterapia lub operacja z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego,
2. Dopuszczalna była terapia ADT za pomocą agonistów LHRH lub orchidektomii z lub bez równoczesnego stosowania antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji przez okres ≤ 3 mies. oraz pojedyncze podanie radioterapii paliatywnej lub zabieg chirurgiczny celem leczenia objawów spowodowanych przerzutowym stadium choroby;
3. Infekcja lub inna choroba stanowiące przeciwwskazanie do zastosowania prednizonu;
4. Przewlekła choroba wymagająca zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dawce wyższej niż 5 mg/dzień;
5. Przerzuty w obrębie mózgu;
6. Inne choroby: niekontrolowane nadciśnienie, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, dysfunkcja nadnerczy w wywiadzie, istotne klinicznie choroby serca (zawał mięśnia sercowego, zdarzenia zakrzepowe w tętnicach w ciągu ostatnich 6 mies., ciężka lub niestabilna dusznica, niewydolność serca II-IV wg NYHA lub frakcja wyrzutowa serca <50%), migotanie przedsionków lub inna arytmia kardiologiczna wymagająca farmakoterapii; inna choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry;
7. Stosowanie leczenia eksperymentalnego lub inwazyjna procedura chirurgiczna w ciągu 30 dni przed cyklem 1;
8. Inne choroby lub stany, które w opinii badacza mogłyby stanowić zagrożenie dla pacjenta w trakcie badania lub zaburzyć przebieg badania.

Oceniane punkty końcowe

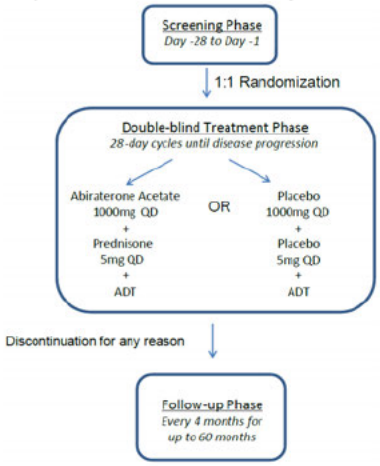
I-rzędowy PK:
- OS
- rPFS

Pozostałe PK:
- czas do progresji PSA
- czas do wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego
- czas do rozpoczęcia CTH
- czas do podania kolejnej terapii przeciwnowotworowej, celem leczenia raka gruczołu krokowego
- czas do progresji bólu
- odpowiedź PSA
- jakość życia
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		ABI + prednizon + ADT	PLC + ADT
Liczba pacjentów		597	602
Wiek [lata], mediana (zakres)		68 (38–89)	67 (33–92)
Etniczność kaukaska, n (%)		bd	bd
Czas trwania choroby [mies.]		bd	bd
Liczba uprzednich terapii		bd	bd
Uprzednia terapia hormonalna, n (%)		501 (84)	501 (83)
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**agonista receptora androgenowego pierwszej generacji**	373 (62)	371 (62)
	analog GnRH	449 (75)	450 (75)
	orchidektomia	73 (12)	71 (12)
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**	bd	bd
	prostatektomia	bd	bd
	przebyta operacja	bd	bd
	wycięcie	bd	bd

LATITUDE [29, 30]			
	przezcewkowe gruczołu krokowego		
	inne	bd	bd
Uprzednia RTH, n (%)		19 (3)	26 (4)
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)		bd	bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu 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)
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd	bd
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		bd	bd
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem 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)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	bd	bd
	T3	bd	bd
	T4	bd	bd
Przerzuty, n (%)	**M1 obecność przerzutów odległych**	bd	bd
	M0 brak przerzutów odległych	bd	bd
	MX nie oceniono	bd	bd
Obciążenie przerzutami, n (%)	**wysokie**	487 (81,6)	468 (77,7)
	niskie	110 (18,4)	133 (22,1)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia		**ABI + prednizon + ADT** vs **PLC + ADT** Grupa badana: **ABI** p.o. w dawce 1000 mg/d (4 tabletki po 250 mg) w skojarzeniu z **prednizonem** w dawce 5 mg/d. Terapię **ADT** kontynuowano celem utrzymania stężenia testosteronu <50 ng/dl u pacjentów, którzy nie przeszli uprzednio orchidektomii. Dopuszczono możliwość dwukrotnej redukcji dawki, o jedną tabletkę ABI lub zmniejszenia dawki prednizonu, w sytuacji gdy wystąpiły AE. Grupa kontrolna: **PLC + ADT** odpowiadające interwencji Dopuszczono możliwość dwukrotnej redukcji dawki, o jedną tabletkę PLC, w sytuacji gdy wystąpiły AE. Po pierwszej analizie śródokresowej (z uwagi na dobre wyniki w grupie leczonej ABI + prednizon + ADT) nastąpiło odślepienie i pacjenci z grupy kontrolnej przyjmujący PLC + ADT, mieli możliwość leczenia ABI Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia: • progresji choroby, • wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu, • nieakceptowalnej toksyczności,	

LATITUDE [29, 30]	
	• zgonu. Terapia mogła być zawieszona u pacjentów, u których wystąpiły AE w stopniu ≥3 do momentu zmniejszenia nasilenia co najmniej do stopnia 1. 
Kointerwencje	Dozwolone było stosowanie leczenia podtrzymującego: przeciwbólowymi lekami opioidowymi, bisfosfonianami, denozumabem, suplementami – witaminami, selenem, soją, epelerenonem, zwiększoną dawką prednizonu do 10 mg/d w przypadku toksyczności związanej z opornością na minearokortykoidy, dodatkowymi ogólnoustrojowymi glukokortykoidami w sytuacji kondycji zagrażających życiu, transfuzje i podanie czynnika wzrostu komórek krwiotwórczych
Mediana okresu obserwacji	Pierwsza analiza śródokresowa: 30,4 mies. (data odcięcia: 31.10.2016) Druga analiza śródokresowa: 41,4 mies. (data odcięcia: 02.10.2017) Analiza końcowa: 51,8 mies. (data odcięcia: 15.08.2018)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem obecności mierzalnych przerzutów trzewnych (obecność lub brak) oraz względem stanu sprawności wg ECOG (0–1 vs 2)
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IWRS (ang. *interactive voice/web response system*)
Zaślepienie	TAK, podwójne
Utrata z badania, n/N (%)	<u>Utrata z okresu dla pierwszej analizy śródokresowej (data odcięcia: 31.10.2016):</u> 340/597 (57,0) zaprzestało terapii: progresja choroby – 209 (35,0) AE – 49 (8,2) wycofanie zgody na udział w badaniu – 31 (5,2) zgon – 26 (4,4) decyzja lekarza – 11 (1,8) inne – 7 (1,2) niestosowanie się do zaleceń – 4 (0,7) utrata z FU – 3 (0,5) W całym okresie obserwacji (data odcięcia: 15.08.2018) 440/597 (73,7) pacjentów zaprzestało terapii <u>Utrata z okresu dla pierwszej analizy śródokresowej (data odcięcia: 31.10.2016):</u> 490/602 (81,4) zaprzestało terapii: progresja choroby –369 (61,3) AE – 31 (5,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 41 (6,8) zgon – 21 (3,5) decyzja lekarza – 19 (3,2) inne – 5 (0,8 niestosowanie się do zaleceń – 2 (0,3) utrata z FU – 2 (0,3) W okresie obserwacji (data odcięcia: 15.08.2018) 543/602 (90,2) pacjentów zaprzestało terapii
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie pacjentów bez zdarzenia z ostatnią datą, kiedy wiadomo było, że pacjent

LATITUDE [29, 30]	
	zostaje przy życiu
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*MedDRA i CTCEA v. 4.0*
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci otrzymali przypisane interwencje)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Japonia, Korea Płd., Malezja, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Słowacja, Afryka Płd., Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Janssen Research and Development

D.2.5. PEACE-1

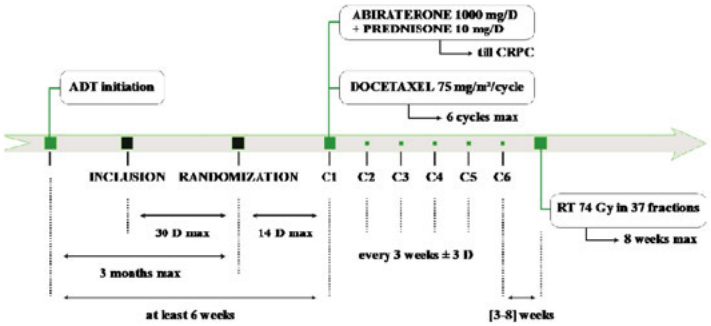
PEACE-1 [31]
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ABI w skojarzeniu z prednizonem ± RTH przy jednoczesnym stosowaniu ADT ± DOC w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC
Najważniejsze kryteria włączenia
1. Mężczyźni w wieku 18–80 lat; 2. Ocena sprawności 0–1 w skali EOCG (lub 2 z powodu bólów kości); 3. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego 4. Obecność przerzutów udokumentowana w badaniu scyntygrafii kości, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego (zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1); w przypadku pacjentów z przerzutami tylko do węzłów chłonnych – obecność przerzutów do pozamiednicowych węzłów chłonnych (powyżej rozwidlenia aorty), jeśli występuje co najmniej jeden powiększony węzeł chłonny poza obszarem miednicy ≥2 cm lub powiększony węzeł chłonny poza miednicą ≥1 cm oraz co najmniej jeden powiększony węzeł chłonny w obszarze miednicy mniejszej ≥ 2 cm; 5. Pisemne wyrażenie świadomej zgody; 6. Przewidywalna długość życia ≥6 miesięcy; 7. Wyniki laboratoryjne: hemoglobina ≥10,0 g/dl, liczba płytek krwi ≥100 000/µl, neutrofile ≥1500 komórek/mm^3; 8. Wyniki badań biochemicznych a. czynność nerek: kreatynina w surowicy <1,5 x GGN lub wyliczony klirens kreatyniny ≥60 ml/min, b. stężenie potasu w surowicy ≥4 mmol/l, c. czynność wątroby: stężenie bilirubiny w surowicy ≤1,5 x GGN (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowaną chorobą Gilberta), AST i ALT ≤1,5 x GGN (oraz ≤5 GGN w przypadku przerzutów do wątroby), ALP ≤2,5 x GGN (w przypadku przerzutów do kości, ALK-P <1000 U/L, jeśli bilirubina jest w normie); 9. Terapia ADT przez maksymalnie 3 miesiące przed randomizacją oraz co najmniej 6-tygodniowy odstęp między rozpoczęciem terapii ADT i rozpoczęciem leczenia DOC; 10. Chęć oraz zdolność do przyjmowania DOC (spełnienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia, brak przeciwskazań do stosowania DOC zgodnie z ChPL oraz spełnienie wszystkich wymagań medycznych do otrzymania DOC zgodnie z opinią badacza); 11. Pacjenci mogli otrzymywać wcześniejszą radioterapię skierowaną na zmiany kostne; 12. Zdolność do przyjmowania leków doustnych; 13. W przypadku pacjentów, którzy są w związku z partnerkami o potencjale rozrodczym i/lub w ciąży – stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w połączeniu z odpowiednią metodą barierową (prezerwatywy) w okresie badania oraz przez 4 tyg. po ostatniej dawce ABI i/lub przez 6 mies. po ostatniej dawce DOC; 14. Pacjenci muszą wyrazić chęć oraz być zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia i badań wynikających z procedury leczenia; 15. Pacjenci muszą być objęci publicznym lub prywatnym ubezpieczeniem zdrowotnym.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
1. Miejscowa terapia radykalna pierwotnego raka prostaty (radioterapia, brachyterapia, radykalna prostatektomia, ultradźwięki,

PEACE-1 [31]
krioterapia i inne); 2. Przewlekła choroba wymagająca podania prednizonu/prednizolonu w dawce większej niż 5 mg 2 razy dziennie; 3. Aktywna infekcja lub stan chorobowy, w którym przeciwskazane jest stosowanie prednizonu/prednizolonu; 4. Wcześniejsze leczenie raka prostaty chemioterapią cytotoksyczną lub terapią biologiczną; 5. Wcześniejsze leczenie raka prostaty ketokonazolem przez okres dłuższy niż 7 dni; 6. Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe lekiem z grupy azoli (np. flukonazol, itrakonazol) w ciągu 4 tyg.i przed randomizacją; 7. Niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥95 mmHg); 8. Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa C lub B w skali Child-Pugha); 9. Czynne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby (z wyjątkiem choroby Gilberta); 10. Dysfunkcja przysadki lub nadnerczy w wywiadzie; 11. Istotna klinicznie choroba serca: zawał mięśnia sercowego lub epizody zakrzepicy tętnic w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dusznica bolesna, niewydolność serca klasy II-IV wg NYHA lub frakcja wyrzutowa serca <50%; 12. Migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia; 13. Niestabilna choroba płuc (np. zatorowość płucna); 14. Wynik patologiczny wskazujący na raka drobnokomórkowego gruczołu krokowego; 15. Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) z ≥30% prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 24 mies.; 16. Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na badane leki lub substancje pomocnicze; 17. Przyjmowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed randomizacją; 18. Pacjenci biorący udział w innym badaniu eksperymentalnym; 19. Pacjenci ze znacznie zmienionym stanem psychicznym uniemożliwiającym zrozumienie badania lub inne stany, które w opinii badacza uniemożliwiają udział w badaniu; 20. Pacjenci pozbawieni wolności lub ubezwłasnowolnieni; 21. Pacjenci z torbielowatym obrzękiem plamki oka; 22. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna).
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: • rPFS • OS **Pozostałe PK:** • przeżycie wolne od CRPC • przeżycie wolne od poważnych zdarzeń ze strony układu moczowo-płciowego • przeżycie specyficzne dla raka gruczołu krokowego • czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ze strony układu kostnego • odpowiedź PSA • znaczenie prognostyczne PSA mierzonego 6–8 mies. po rozpoczęciu terapii systemowej • czas do progresji bólu • czas do podania chemioterapii celem leczenia CRPC • jakość życia • zmiana gęstości mineralnej kości • korelacje biomarkerów z ocenianymi punktami końcowymi • profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		ABI + ADT ± DOC ± RTH	subpopulacja ABI + ADT + DOC ± RTH	ADT ± DOC ± RTH	subpopulacja ADT + DOC ± RTH
Liczba pacjentów		583	355	589	355
Wiek [lata], mediana (zakres)		67 (37–94)	66 (37–85)	66 (43–87)	66 (44–84)
Etniczność kaukaska, n (%)		bd			
Czas trwania choroby [mies.], mediana (IQR)		2,3 (1,6–3,2)	2,2 (1,6–3,0)	2,3 (1,4–3,1)	2,2 (1,4–2,9)
Liczba uprzednich terapii		bd			
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**ADT**	bd			
	agonista/antagonista LHRH	bd			

PEACE-1 [31]					
	orchidektomia	bd			
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia	bd			
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**	bd			
	prostatektomia	bd			
	przebyta operacja	bd			
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego	bd			
	inne	bd			
Uprzednia RTH, n (%)		bd			
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)		bd			
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**≤7**	145 (25)	79 (23)	133 (23)	71 (20)
	8–10	429 (75)	270 (77)	441 (77)	276 (80)
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)		bd			
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (IQR)		14 (3–62)	14 (2–59)	11 (3–55)	12 (3–60)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd			
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	412 (71)	250 (70)	412 (70)	246 (69)
	1–2	171 (29)	105 (30)	177 (30)	109 (31)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	132 (23)	74 (21)	117 (20)	58 (16)
	T3	287 (51)	167 (49)	310 (53)	189 (55)
	T4	98 (17)	68 (20)	99 (17)	65 (19)
Przerzuty, n (%)	**do kości**	472 (81)	287 (81)	475 (81)	279 (79)
	wyłącznie do węzłów chłonnych	47 (8)	27 (8)	52 (9)	29 (8)
	trzewne	64 (11)	41 (12)	62 (11)	47 (13)
Obciążenie przerzutami, n (%)	**wysokie**	331 (57)	224 (63)	336 (57)	232 (65)
	niskie	252 (43)	131 (37)	253 (43)	123 (35)
Interwencja i komparator					
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1:1:1			

PEACE-1 [31]	
Schemat leczenia	**ABI + ADT ± DOC ± RTH** vs **ADT ± DOC ± RTH** **<u>Pierwotnie planowano:</u>** **Ramię A:** ADT **Ramię B:** ADT + RTH **Ramię C:** ABI + ADT **Ramię D:** ABI + ADT + RTH **<u>Po zmianie nr 14 w protokole (19.10.2015 – 12.09.2017)[a]</u>** **Ramię A:** ADT ± DOC **Ramię B:** ADT ± DOC + RTH **Ramię C:** ABI + ADT ± DOC **Ramię D:** ABI + ADT ± DOC + RTH **<u>Po zmianie nr 20 w protokole (13.11.2017 – 20.12.2018)[a]</u>** **Ramię A:** ADT + DOC **Ramię B:** ADT + DOC + RTH **Ramię C:** ABI + ADT + DOC **Ramię D:** ABI + ADT + DOC + RTH W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schematy **ABI + ADT + DOC ± RTH** vs **ADT + DOC ± RTH** **ABI** p.o. w dawce 1000 mg/d (4 tabletki po 250 mg) OD w skojarzeniu z **prednizonem** w dawce 5 mg/d BID – terapię należało rozpocząć w ciągu 6 tyg. od rozpoczęcia ADT **ADT –** agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę, antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę lub dwustronna orchidektomia **DOC** – 6 cykli IV w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała co 3 tyg. – terapię należało rozpocząć w ciągu 14 dni od randomizacji i ≥6 tyg. od rozpoczęcia ADT **RTH** 74 Gy (37 frakcji) podawano przez 7–8 tyg. – terapię należało rozpocząć po ≥3 tyg. od zakończenia leczenia DOC (nie później niż po 8 tyg. od zakończenia leczenia DOC) Pacjenci kontynuowali terapię ABI do momentu wystąpienia: • progresji choroby do CRPC, • wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu, • nieakceptowalnej toksyczności, • zgonu. 
Kointerwencje	Rekomendowano przyjmowanie iniekcji G-CSF (czynnikiem wzrostu kolonii granulocytarnych) po każdym cyklu DOC.
Mediana okresu obserwacji	**Populacja ogólna:** 4,4 roku (data odcięcia dla OS: 01.06.2021) 3,5 roku (data odcięcia dla rPFS: 01.08.2020) **Populacja leczona DOC:** 3,8 roku (data odcięcia dla OS: 01.06.2021) 3,0 lata (data odcięcia dla rPFS: 01.08.2020)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA

PEACE-1 [31]		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem miejsca prowadzenia badania, stanu sprawności wg ECOG (0 vs 1–2), rodzaju przyjmowanej ADT (agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę vs antagonista hormonu uwalniającego gonadotropinę vs dwustronna orchidektomia), planowanego podania DOC (TAK vs NIE), rozległości choroby lub obciążenia przerzutami (przerzuty wyłącznie do węzłów chłonnych vs przerzuty do kości vs przerzuty trzewne)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	**Populacja ogólna:** 10/583 (1,7) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 321/573 (56,0) zaprzestało terapii: kolejny nowotwór – 6 (1,0) progresja choroby – 212 (36,4) decyzja pacjenta – 15 (2,6) zgon – 22 (3,8) AE – 61 (10,5) inne – 5 (0,9) **Populacja leczona DOC:** 183/347 (52,7) zaprzestało terapii: kolejny nowotwór – 1 (0,3) progresja choroby – 124 (35,7) decyzja pacjenta – 11 (3,2) zgon – 13 (3,7) AE – 32 (9,2) inne – 2 (0,6)	**Populacja ogólna:** 2/589 (0,3) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 415/587 (70,7) zaprzestało terapii: kolejny nowotwór – 7 (1,2) progresja choroby – 389 (66,0) decyzja pacjenta – 9 (1,5) zgon – 6 (1,0) AE – 2 (0,3) inne – 2 (0,3) **Populacja leczona DOC:** 252/350 (72,0) zaprzestało terapii kolejny nowotwór – 3 (0,9) progresja choroby – 241 (68,9) decyzja pacjenta – 4 (1,1) zgon – 2 (0,6) AE – 1 (0,3) inne – 1 (0,3)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*CTCEA v. 4.0*	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisanej interwencji)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Francja, Irlandia, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Szwajcaria)	
Sponsor badania	Janssen-Cilag, Ipsen, Sanofi oraz dofinansowanie rządu Francji	

a) Zmiany w protokole dotyczące schematu leczenia wynikały ze zmian w praktyce klinicznej w okresie prowadzenia badania, były dokonywane niezależnie od wyników uzyskiwanych w badaniu. Wszystkie zmiany były zwalidowane przez Komitet Wykonawczy oraz Niezależny Komitet Monitorujący Dane. Po każdej zmianie dostosowywano projekt badania oraz plan analizy statystycznej.

D.2.6. STAMPEDE

STAMPEDE [32–35]

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III, stanowiące flagowe badanie oceniające różne schematy terapeutyczne w leczeniu raka gruczołu krokowego. Badanie zostało zaprojektowane jako 6-ramienna, 5-stopniowa próba kliniczna odpowiadająca na kilka pytań badawczych.

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniły 3 badania z projektu STAMPEDE:

- ***STAMPEDE 2:*** *dla porównania ABI w skojarzeniu z prednizolonem rozpoczynających długoterminową ADT względem ADT – uwzględniono wyłącznie pacjentów z przerzutami (stadium M1),*
- ***STAMPEDE 3:*** *dla porównania DOC w skojarzeniu z ADT względem ADT w populacji pacjentów z przerzutami (stadium M1)*
- ***STAMPEDE 4:*** *dla porównania ABI w skojarzeniu z prednizolonem względem DOC w skojarzeniu z prednizolonem, stosowanych wraz z długoterminową ADT – uwzględniono wyłącznie pacjentów z przerzutami (stadium M1)*

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem prostaty wcześniej leczeni radykalną operacją lub radioterapią, u których występują nawroty choroby (z PSA ≥4 ng/ml wzrastającym dwukrotnie w czasie krótszym niż 6 miesięcy lub PSA ≥20 ng/ml); lub nowo zdiagnozowani pacjenci wysokiego ryzyka (z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego w stadium T3/4 N0 M0 z PSA ≥40 ng/ml lub wynikiem Gleasona 8–10, lub potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego w którymkolwiek stadium T N+ M0 lub którymkolwiek stadium T oraz którymkolwiek stadium N M+, lub mnogimi przerzutami do kości z PSA ≥100 ng/ml bez potwierdzenia histologicznego);
2. Stan sprawności WHO 0–2;
3. Normalny poziom testosteronu przed kuracją hormonalną, która rozpoczęła się nie później niż 12 tyg. przed randomizacją;
4. Zamiar leczenia długotrwałą supresją androgenów;
5. Prawidłowa funkcja narządów:
   a. układu krwiotwórczego: liczba neutrofilów ≥1,5x10^9/l, płytek krwi ≥ 100x10^9/l;
   b. nerek: kreatynina w osoczu ≤1,5 GGN;
   c. wątroby: ALT lub AST ≤1,5 GGN, bilirubina ≤ GGN;
6. Pisemne wyrażenie świadomej zgody.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami;
2. Przerzutowa choroba mózgu lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych;
3. Jakakolwiek inna wcześniejsza lub obecna choroba nowotworowa, która w ocenie odpowiedzialnego lekarza może zakłócać leczenie w ramach badania lub ocenę;
4. Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa (ciężka dusznica bolesna, niedawny zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca);
5. Objawowa neuropatia obwodowa stopnia ≥2 (NCI CTC);
6. Operacja przeprowadzona w ciągu ostatnich 4 tyg.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- OS
- przeżycie wolne od niepowodzenia (pośredni I-rzędowy PK)

Pozostałe PK:

- profil bezpieczeństwa
- objawowe zdarzenia kostne
- PFS
- przeżycie specyficzne dla raka gruczołu krokowego
- jakość życia

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	STAMPEDE 2		STAMPEDE 3		STAMPEDE 4	
	ADT	ABI + ADT	ADT	DOC + ADT	DOC + ADT	ABI + ADT
Liczba pacjentów	502	501	724	362	115	227
Wiek [lata], mediana (IQR)	67 (39–84)[b]	67 (42–85)[b]	65 (60–71)	65 (60–70)	66 (62–71)	66 (61–70)
Etniczność kaukaska, n (%)	bd					
Czas trwania choroby [dni], mediana (IQR)	bd	bd	69 (49–92)	73 (55–95)	bd	bd

STAMPEDE [32–35]							
Liczba uprzednich terapii				bd			
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	**ADT**			bd			
	agonista/antagonista LHRH			bd			
	orchidektomia			bd			
	agonista/antagonista LHRH oraz orchidektomia			bd			
Wcześniejsza operacja, n (%)	**nie przeprowadzono resekcji pierwotnego guza**			bd			
	prostatektomia			bd			
	przebyta operacja			bd			
	wycięcie przezcewkowe gruczołu krokowego			bd			
	inne			bd			
Uprzednia RTH, n (%)				bd			
Brak leczenia chirurgicznego ani RTH, n (%)				bd			
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	**≤7**	223 (23)[b]	221 (23)[b]	158 (22)	65 (18)	35 (19)[c]	91 (25)[c]
	8–10	721 (75)[b]	715 (74)[b]	480 (66)	253 (70)	153 (81)[c]	276 (75)[c]
Średnie stężenie PSA >20 µg/l, n (%)				bd			
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		97,2 (0,6–10530)	96,3 (0,1–21460)	102,5 (32,8–354)[a]	97 (40,5–340)[a]	58 (29–162)[ac]	55 (20–194)[ac]
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)				bd			
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg WHO, n (%)	**0**	744 (78)[b]	745 (78)[b]	521 (72)	270 (75)	149 (79)[c]	300 (80)[c]
	1–2	213 (22)[b]	215 (22)[b]	203 (28)	92 (25)	40 (21)[c]	77 (20)[c]
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	**T0–T2**	bd	Bd	90 (12)	52 (14)	24 (13)[c]	36 (10)[c]
	T3	bd	Bd	404 (56)	197 (54)	123 (65)[c]	249 (66)[c]
	T4	bd	Bd	163 (23)	82 (23)	39 (20)[c]	68 (18)[c]
Przerzuty, n (%)	**M1 obecność przerzutów odległych**			bd			
	M0 brak przerzutów odległych			bd			
	MX nie oceniono			bd			
Obciążenie	**wysokie**	bd	bd	320 (44)	148 (41)	bd	bd

STAMPEDE [32–35]							
przerzutami, n (%)	**niskie**	bd	bd	238 (33)	124 (34)	bd	bd
	nie oceniono	bd	bd	166 (23)	90 (25)	bd	bd
Interwencja i komparator							
Układ badania	**STAMPEDE 2:** równoległy w stosunku 1:1 (ADT : ABI + ADT) **STAMPEDE 3:** równoległy w stosunku 2:1 (ADT : DOC + ADT) **STAMPEDE 4:** równoległy w stosunku 2:1 (DOC + ADT : ABI + ADT)						
Schemat leczenia	**STAMPEDE 2:** **ABI + ADT vs ADT** **ABI** p.o. w dawce 1000 mg/d w połączeniu z prednizonem / prednizolonem 10 mg/d **ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia **STAMPEDE 3:** **DOC + ADT vs ADT** **DOC:** 6 cykli IV w dawce 75 mg/m^2 p.c. co 3 tyg. w połączeniu z prednizolonem 5 mg BID podczas 18-tygodniowej terapii DOC **ADT** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia **STAMPEDE 4:** **DOC + ADT vs ABI + ADT** **DOC:** 6 cykli IV w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała co 3 tyg. w połączeniu z prednizonem / prednizolonem 10 mg/d **ABI** p.o. w dawce 1000 mg/d w połączeniu z prednizonem / prednizolonem 10 mg/d **ADT:** analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów jeśli konieczne) lub orchidektomia W przypadku choroby przerzutowej, leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia: • progresji choroby (w ocenie PSA, na podstawie badań obrazowych lub zgodnie z kryteriami klinicznymi), • rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej						
Kointerwencje	bd, dopuszczalna była RTH						
Mediana okresu obserwacji	**STAMPEDE 2:** 40 mies. (data odcięcia: 10.02.2017 r.); **STAMPEDE 3:** 78,2 mies. (data odcięcia: 13.07.2018 r.) **STAMPEDE 4:** 48 mies. (data odcięcia: 10.02.2017 r.)						
Metodyka							
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA						
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem ośrodka, wieku (<70 r.ż. vs ≥70 r.ż.), przerzutów (obecne vs brak), planowanego przeprowadzenia RTH gruczołu krokowego (TAK vs NIE), zajęcia węzłów chłonnych (brak vs nieokreślone vs dodatnie), statusu wg WHO (0 vs 1–2), rodzaju przyjmowanej ADT oraz regularnego, długotrwałego przyjmowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (TAK vs NIE)						
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie, telefonicznie z wykorzystaniem algorytmu komputerowego						
Zaślepienie	NIE						
Utrata z badania, n/N (%)	bd						
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie						
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	*CTCAE v 3.0 / 4.0*						
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*						

STAMPEDE [32–35]	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT oraz mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisanej interwencji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Szwajcaria, Wielka Brytania)
Sponsor badania	UK Medical Research Council (MRC), Cancer Research UK, Janssen, Astellas Pharma, Clovis Oncology, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis

a) IQR; b) Dostępne dane dla 957 pacjentów leczonych ADT oraz 960 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem w populacji pacjentów z lub bez przerzutów odległych; c) Dostępne dane dla 377 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem oraz 189 pacjentów leczonych ADT w skojarzeniu z DOC i prednizolonem w populacji pacjentów z lub bez przerzutów odległych.

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badanie dla porównania DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ARASENS na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ARASENS [16–21]
Projekt badania	
■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DAR + ADT + DOC
Komparator:	PLC + ADT + DOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	OS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR: 0,68; 95%CI [0,57; 0,80]; p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ■ Protokół badania
- ■ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem rozległości choroby (obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych M1a lub przerzutów do kości M1b lub przerzutów trzewnych M1c) oraz względem stężenia ALP (poniżej lub powyżej górnej granicy normy).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Wyższy odsetek pacjentów z grupy kontrolnej niż badanej zaprzestał leczenia. Dane analizowano w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem stosowano cenzorowanie.	PT
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Czas stosowania interwencji w grupie badanej i kontrolnej różnił się (DAR + ADT + DOC: 41 mies., PLC + ADT + DOC: 16,7 mies.). Wyższy odsetek pacjentów z grupy PLC + ADT + DOC rozpoczął inną terapię systemową, co wynikało z częstszego występowania progresji choroby w grupie kontrolnej.	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	**N**
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Sporządzono protokół badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	**T**
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	-	**-**
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	**N**
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	**N**
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

E.2. Badania dla komparatorów

Tabela 55.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 w badaniach dla komparatorów

Oceniana domena	ARCHES [22, 23]	CHAARTED [24–26]	GETUG-AFU 15 [27, 28]	LATITUDE [29, 30]	PEACE-1 [31]	STAMPEDE [32–35]
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	niskie	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia
Domena 3: Brakujące dane o wynikach	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	**pewne zastrzeżenia**	**pewne zastrzeżenia**	**niskie**	**pewne zastrzeżenia**	**pewne zastrzeżenia**	**pewne zastrzeżenia**

Tabela 56.
Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla komparatorów, dla głównego punktu końcowego – OS

	Domena 1			Domena 2	Domena 3		Domena 4	Domena 5
Badanie	**Czy proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo?**	**Czy właściwie utajniono kod alokacji?**	**Czy charakterystyki wyjściowe grup były podobne w zakresie czynników prognostycznych?**	**Czy stosowano zaślepienie opiekunów, osób dostarczających interwencje, uczestników badania oraz osób oceniających punkty końcowe?**	**Czy analizę wykonano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)? Czy użyto odpowiednich metod aby wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?**	**Czy występowały nieprzewidziane różnice w utracie pacjentów z badania?**	**Czy istnieją dowody na to, że zastosowano różne metody pomiaru punktu końcowego?**	**Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników dla punktu końcowego?**
ARCHES [22, 23]	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne z wykorzystaniem metody IRT.	TAK, randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IRT	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	TAK/NIE, badanie podwójnie zaślepione. Badanie odślepiono po pierwszej analizie śródokresowej, pacjenci z grupy PLC mieli możliwość przejścia na ocenianą interwencję.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT.	NIE, zaraportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Zachowano proporcje w liczbie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w obu grupach.	NIE, aczkolwiek w badaniu mogła nastąpić zmiana leczenia w grupie PLC na ocenianą interwencję co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki OS.	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.
CHAARTED [24–26]	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	NIE, badanie niezaślepione.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT.	Nie można stwierdzić, nie opisano szczegółowo przyczyn utraty z badania.	NIE	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.
GETUG-AFU 15 [27, 28]	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	NIE, badanie niezaślepione.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT.	NIE, nie raportowano utraty z FU.	NIE	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.

Badanie	Domena 1			Domena 2	Domena 3		Domena 4	Domena 5
	Czy proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo?	**Czy właściwie utajniono kod alokacji?**	**Czy charakterystyki wyjściowe grup były podobne w zakresie czynników prognostycznych?**	**Czy stosowano zaślepienie opiekunów, osób dostarczających interwencje, uczestników badania oraz osób oceniających punkty końcowe?**	**Czy analizę wykonano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)? Czy użyto odpowiednich metod aby wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?**	**Czy występowały nieprzewidziane różnice w utracie pacjentów z badania?**	**Czy istnieją dowody na to, że zastosowano różne metody pomiaru punktu końcowego?**	**Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników dla punktu końcowego?**
LATITUDE [29, 30]	TAK, randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IWRS. Kod alokacji był utajniony do momentu zakończenia badania, z wyjątkiem nagłych przypadków, w których wiedza o podanej interwencji byłaby niezbędna do ratowania pacjenta.	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	TAK/NIE, badanie podwójnie zaślepione. Badanie odślepiono po pierwszej analizie śródokresowej, pacjenci z grupy PLC mieli możliwość przejścia na ocenianą interwencję	TAK, zastosowano analizę ITT do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	NIE, zaraportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Zachowano proporcje w liczbie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w obu grupach.	NIE, aczkolwiek w badaniu mogła nastąpić zmiana leczenia w grupie PLC na ocenianą interwencję co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki OS.	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.
PEACE-1 [31]	TAK, randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania *Tenalea autonomous*.	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	NIE, badanie niezaślepione.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT.	NIE, zaraportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, zostali utraceni z follow-*up* lub wycofali zgodę na udział w badaniu. Przyczyny utraty z badania zostały opisane zgodnie ze schematem consort.	NIE	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.

Badanie	Domena 1			Domena 2	Domena 3		Domena 4	Domena 5
	Czy proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo?	Czy właściwie utajniono kod alokacji?	Czy charakterystyki wyjściowe grup były podobne w zakresie czynników prognostycznych?	Czy stosowano zaślepienie opiekunów, osób dostarczających interwencje, uczestników badania oraz osób oceniających punkty końcowe?	Czy analizę wykonano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)? Czy użyto odpowiednich metod aby wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Czy występowały nieprzewidziane różnice w utracie pacjentów z badania?	Czy istnieją dowody na to, że zastosowano różne metody pomiaru punktu końcowego?	Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników dla punktu końcowego?
STAMPEDE [34]	TAK, randomizacja przeprowadzona centralne.	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	NIE, badanie niezaślepione.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – ITT oraz mITT.	Nie można stwierdzić, ponieważ nie opisano utraty z badania.	NIE	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.

Kolorem oznaczono niskie ryzyko błędu
IRT (ang. *interactive response technology*) – technologia interaktywnej odpowiedzi; IWRS (ang. *interactive web-response system*) – interaktywny system odpowiedzi z wykorzystaniem sieci internetowej

E.3. Opracowania wtórne

Tabela 57.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9		P10	P11		P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Baboudjian 2022 [36]	N	N	N	C	N	N	N	N	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Cao 2023 [37]	T	T	N	C	N	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	T	T	T	T	Niska
Chen 2023 [38]	T	T	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Ciccarese 2022 [39]	T	N	N	C	N	T	N	C	C	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9		P10	P11		P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Dou 2023 [40]	T	C	N	C	T	N	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	T	T	T	T	Niska
Fallara 2022 [41]	T	T	N	C	T	N	N	C	T	BBN	N	N	BBN	N	N	N	N	T	Krytycznie niska
Jian 2022 [42]	T	C	N	C	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	N	T	T	T	Krytycznie niska
Lee 2023 [43]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	N	BBN	N	N	T	T	T	Krytycznie niska
Maiorano 2022 [44]	T	N	N	C	T	T	N	C	N	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
Mandel 2023 [45]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	N	N	T	Krytycznie niska
Menges 2022 [47]	T	C	T	T	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Niska
Omrcen 2022 [48]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	N	Krytycznie niska
Ramos-Esquivel 2023 [49]	T	C	N	C	T	N	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	N	T	T	T	Krytycznie niska
Riaz 2023 [50]	T	C	N	C	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Niska
Roy 2022 [51]	T	T	N	C	T	T	N	C	N	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	Krytycznie niska
Sathianathen 2022 [52]	T	C	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	N	N	N	Krytycznie niska
Wang 2023 [53]	T	T	N	T	N	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	N	Niska
Yanagisawa 2022 [54]	T	T	N	C	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	Krytycznie niska
Zhou 2023 [57]	T	T	N	T	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	N	N	T	Krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 58.
Badania w toku dla DAR

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT05059236 / A Study to Learn How Well Darolutamide Administered Together With Androgen Deprivation Therapy (ADT) Works in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Results Will be Compared With ADT Alone From a Previously Conducted Study. (ARASEC)	nRCT (w toku, rekrutacja)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	200	DAR + ADT / ADT	29.11.2021 / 22.06.2026 (Bayer)
NCT04736199 / Darolutamide in Addition to ADT Versus ADT in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (ARANOTE)[b]	RCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	662	DAR + ADT / PLC + ADT	23.02.2021 / 26.09.2025 (Bayer)
NCT05116475 / Evaluation of darolutamide addition to androgen deprivation therapy and radiation therapy in newly diagnosed prostate cancer with pelvic lymph nodes metastases (ALADDIN)	RCT (przed rekrutacją)	Dorośli mężczyźni z nowo zdiagnozowanym przerzutowym rakiem prostaty	152	DAR + ADT + RTH / PLC + ADT + RTH	04.2022 / 02.2027 (Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie)
Data pierwotnego przeszukania: 29.03.2023 r.					

[b] **EudraCT:** 2020-003093-48 i **CTRI**/2021/03/032172

Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 59.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp 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 *(ang. randomized controlled trial, RCT),* w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją *(ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT)*
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji *(ang. clinical controlled trial, CCT)*
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**IIIA**	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	**IVA**	Seria przypadków – badanie pre/post-test[a]
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test[b]
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	**V**	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 60.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐ Protokół badania	
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐ Wniosek do komisji etyki badań	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T /PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; **PT** – prawdopodobnie tak; **PN** – prawdopodobnie nie; **N** – nie; **BI** – brak informacji

G.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

G.3.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 61.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** ▫ Populacja ▫ Interwencja ▫ Komparator ▫ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** ▫ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	▫ Tak ▫ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ▫ pytanie / pytania badawcze ▫ strategię wyszukiwania ▫ kryteria włączenia/wykluczenia ▫ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ▫ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) *oraz* ▫ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ▫ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** ▫ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT ▫ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI ▫ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	▫ Tak ▫ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** ▫ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ▫ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ▫ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** ▫ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ▫ Przeszukano rejestry badań klinicznych ▫ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ▫ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) ▫ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie

Pytanie	Odpowiedź
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** ▫ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ▫ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	▫ Tak ▫ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** ▫ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ▫ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	▫ Tak ▫ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** ▫ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** ▫ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** ▫ opisano populację ▫ opisano interwencję ▫ opisano komparatory ▫ opisano punkty końcowe ▫ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** ▫ szczegółowo opisano populację ▫ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ opisano warunki/lokalizację danego badania ▫ określono ramy czasowe okresu obserwacji (*follow-up*)	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** ▫ braku ukrycia kodu alokacji, *oraz* ▫ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** ▫ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie NRSI
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie**: ▫ czynników zakłócających, *oraz* ▫ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** ▫ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, *oraz* ▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak".*	□ Tak □ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? **RCT** **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje □ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
7. NRSI **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych □ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów □ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	□ Tak □ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.3.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 62.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**NISKA**

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.
Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości**: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości**: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych**; przegląd krytycznie niskiej jakości**: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych