

Analiza Kliniczna

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego
z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną),
u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 16 listopada 2023 r.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	10
Streszczenie	16
ANALIZA KLINICZNA	37
1 Cel opracowania.....	38
2 Metodyka	38
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	38
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	39
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	39
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	42
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	44
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	44
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	44
2.2 Ocena bezpieczeństwa	45
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	45
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	45
2.5 Analiza statystyczna.....	46
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	48
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	62
5 Niraparyb + AAP vs AAP – badanie z randomizacją	65
5.1 Opis metodyki włączonych badań	65
Źródła	67
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	73
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	73
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	76
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	82
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	90
5.3.1 Czas leczenia	93
5.4 Skuteczność kliniczna.....	95
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	98
5.4.2 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)	101

5.4.3	Czas do progresji objawów (TSP).....	109
5.4.4	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC).....	111
5.4.5	Czas do progresji PSA (TPSA).....	112
5.4.6	Odpowiedź na leczenie (ORR)	113
5.4.7	[REDACTED]	115
5.4.8	Jakość życia	117
5.4.9	Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej w badaniu <i>MAGNITUDE</i>	121
5.5	Bezpieczeństwo	124
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	124
5.5.2	Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	126
5.5.3	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	130
6	Niraparyb + AAP vs enzalutamid – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)	132
6.1	Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz	132
6.1.1	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego	132
6.1.2	Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim	138
6.1.3	Zakres analiz.....	141
6.2	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim.....	144
6.3	Analiza heterogeniczności	145
6.3.1	Metodyka	145
6.3.2	Populacja.....	160
6.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	160
6.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	169
6.3.3	Interwencje	179
6.4	Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	184
6.5	Skuteczność kliniczna.....	191
6.5.1	Dane źródłowe	191
6.5.2	Podsumowanie.....	201
6.5.3	Przeżycie całkowite (OS).....	204
6.5.3.1	Wariant podstawowy.....	205
6.5.3.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej.	209
6.5.4	Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna	212

6.5.4.1	Wariant podstawowy.....	213
6.5.4.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	217
6.5.5	Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna	221
6.5.5.1	Wariant podstawowy.....	221
6.5.5.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	225
6.5.5.3	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej. 229	
6.5.5.4	Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej	233
6.5.6	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC).....	237
6.5.6.1	Wariant podstawowy.....	237
6.5.6.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej. 241	
6.5.7	Czas do progresji PSA (TPSA)	245
6.5.7.1	Wariant podstawowy.....	245
6.5.7.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej. 248	
6.5.8	Odpowiedź na leczenie (ORR)	253
6.5.8.1	Wariant podstawowy.....	253
6.5.8.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej. 257	
6.5.9	Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3).....	261
6.5.9.1	Wariant podstawowy.....	261
6.5.9.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej. 265	
6.5.10	Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) 269	
6.5.10.1	Wariant podstawowy	269
6.5.10.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej 273	
6.5.11	Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score	277
6.5.11.1	Wariant podstawowy	277
6.5.11.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej 280	
6.5.12	Podsumowanie – wszystkie porównania	285
6.6	Bezpieczeństwo	287
6.6.1	Wariant podstawowy	291
6.6.1.1	AEs ogółem	291
6.6.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	294

6.6.1.3	AEs ≥ 3 stopnia	296
6.6.1.4	Zakończenie leczenia z powodu AEs	299
6.6.1.5	Zgony z powodu AEs	301
6.6.1.6	Nadciśnienie tętnicze (bez względu na stopień nasilenia)	304
6.6.1.7	Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia	306
6.6.1.7.1	Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2)	309
6.6.1.8	Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	311
6.6.1.9	Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby – podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (3/4 stopnia nasilenia)	314
6.6.1.10	Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	316
6.6.1.11	Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	319
6.6.1.12	Podsumowanie	321
6.6.2	Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	323
6.6.2.1	AEs ogółem	323
6.6.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	326
6.6.2.3	AEs ≥ 3 stopnia	328
6.6.2.4	Zakończenie leczenia z powodu AEs	331
6.6.2.5	Zgony z powodu AEs	333
6.6.2.6	Nadciśnienie tętnicze (bez względu na stopień nasilenia)	336
6.6.2.7	Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia	338
6.6.2.7.1	Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2)	341
6.6.2.8	Niedokrwistość (bez względu na stopień nasilenia)	343
6.6.2.9	Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	346
6.6.2.10	Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	348
6.6.2.11	Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	351
6.6.2.12	Nudności (bez względu na stopień nasilenia)	353
6.6.2.13	Podsumowanie	357
7	Niraparyb + AAP vs olaparyb w monoterapii	359
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	371
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	376
10	Badania w toku	379
11	Wyniki	381

12	Dyskusja	398
13	Ograniczenia	407
14	Wnioski końcowe	416
15	Załączniki.....	418
15.1	[REDACTED]	418
15.1.1	[REDACTED]	418
15.1.2	Czas do progresji PSA (TPSA).....	422
15.1.3	Odpowiedź na leczenie (ORR)	425
15.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	429
15.2.1	Ocena badania <i>MAGNITUDE</i> przy użyciu narzędzia ROB2	429
15.2.2	Ocena badania <i>COU-AA-302</i> przy użyciu narzędzia ROB2	431
15.2.3	Ocena badania <i>COU-AA-302 Asia</i> przy użyciu narzędzia ROB2	432
15.2.4	Ocena badania <i>HEAT</i> przy użyciu narzędzia ROB2	434
15.2.5	Ocena badania <i>Khalaf 2019</i> przy użyciu narzędzia ROB2.....	436
15.2.6	Ocena badania <i>PREVAIL</i> przy użyciu narzędzia ROB2	437
15.2.7	Ocena badania <i>PREVAIL Asia</i> przy użyciu narzędzia ROB2	439
15.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	442
15.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	442
15.3.2	Skala Jadad.....	446
15.3.3	Skala NICE	447
15.3.4	Skala NOS.....	447
15.3.5	Skala AMSTAR 2	451
15.3.6	Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)	457
15.3.7	Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)...	458
15.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	459
15.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	462
15.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	465
15.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	470

15.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	471
15.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	473
15.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	475
15.10.1	MAGNITUDE	475
15.10.2	COU-AA-302	485
15.10.3	COU-AA-302 Asia	490
15.10.4	HEAT	494
15.10.5	Khalaf 2019	496
15.10.6	PREVAIL	499
15.10.7	PREVAIL Asia	503
15.10.8	PROfound	507
	Wkład autorów w opracowanie raportu	512
	Spis Tabel	513
	Spis Wykresów	530
	Piśmiennictwo	539

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykaz skrótów

AAP	Octan abirateronu + Prednizon
ADT	Terapia deprivacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	Receptor androgenowy (z ang. <i>Androgen Receptor</i>)
ARSI	Inhibitor sygnalizacji receptora androgenowego (z ang. <i>Androgen Receptor Signaling Inhibitor</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ATM	Gen kodujący białko, kinazę białkową serynowo-treoninową (z ang. <i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BC	Rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i>)
bd.	Brak danych
BI	Brak informacji
BIRC	Zaślepiąca niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BP	Ciśnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Blood Pressure</i>)
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory—Short Form</i>)
BRCA	Geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału komórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika u kobiet czy raka gruczołu krokowego u mężczyzn (z ang. <i>BRCA1/2 Cancer gene</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CSR	Nieopublikowane raport prezentujący pełne wyniki badania (z ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)

CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
CTR	<i>Clinical Trial Report</i>
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DDR	Geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. <i>DNA Damage Repair</i>)
DHT	Dihydrotestosteron
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBRT	Terapia promieniowaniem wiązką zewnętrzną (z ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i>)
ECOG	Skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	Analiza końcowa (z ang. <i>Final Analysis</i>)
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FACT-P	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow Up</i>)
GGN	Górna granica normy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HRR	Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10
IDMC	Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

IPCW	<i>Inverse Probability Censoring Weighting</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRC	Niezależna komisja monitorująca (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LHRH	Hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCMC	Metoda łańcuchów Markova Monte Carlo (z ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i>)
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
mCSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (z ang. <i>metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
mHSPC	Przerzutowy hormonowrażliwy rak prostaty (z ang. <i>metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MUGA	Nieinwazyjny test medycyny nuklearnej stosowany do badania komór (dolnych komór) serca, wykorzystujący promienie gamma i znacznik radioaktywny do stworzenia komputerowego obrazu bicia serca (z ang. <i>Multiple Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NIR	Niraparyb
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)

nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (z ang. <i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OLA	Olaparyb
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OTC	Lek wydawany bez recepty (z ang. <i>Over-The-Counter</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PARP	Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)
PARPi	Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly[ADP-Ribose] Polymerase Inhibitor</i>)
PBO	Placebo
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PCWG	<i>Prostate Cancer Working Group</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PL	Program lekowy
PN	Prawie nie
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (z ang. <i>Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny

PSA	Antygen swoisty dla prostaty (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSMA	Antygen błonowy specyficzny dla prostaty (z ang. <i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i>)
PT	Prawie tak
QT	Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (RDI, z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
rPFS	Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>radiographic Progression-Free Survival</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analytic Plan</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SOC	Standardowa opieka lekarska (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
SRE	Zdarzenia związane ze szkieletem (z ang. <i>Skeletal-Related Events</i>)
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking score</i>
TCC	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (z ang. <i>Time to initiation of Cytotoxic Chemotherapy</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKWR	Tomografia komputerową o dużej rozdzielczości (TKWR lub HRCT, z ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i>)
TPSA	Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time to PSA progression</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TSP	Czas do progresji objawów (z ang. <i>Time to Symptomatic Progression</i>)
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i>)

TTPP	Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time to Response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących NIR+AAP w leczeniu mCRPC.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli (wiek \geq 18 lat)
 - histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza
 - stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC)
 - stan sprawności 0-1 według ECOG
 - zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie
 - obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (**NIR + AAP**) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (**AAP**) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo
 - enzalutamid w monoterapii (**ENZ**) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo
 - olaparyb w monoterapii (**OLA**) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo
 - placebo (**PBO**) lub PBO + prednizon lub prednizolon (**PBO+P**) – celem stworzenia sieci zależności w NMA
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia leczenia cytostatykami, czas do

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia, bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
 - Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

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

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

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych: *Alameddine 2023, Antonarakis 2020, Bowling 2023, Fazekas 2023, Messina 2023, Ratta 2020* oraz *Yanagisawa 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej terapii NIR+AAP.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące NIR+AAP vs PBO+AAP – badanie *MAGNITUDE* [NCT03748641], dla którego dane prezentują publikacje *Chi 2023, Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022, Chi 2023b* (abstrakt i prezentacja), *Chi 2023c*, a także dodatkowe materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny (CSR).

Bezpośrednie porównanie z ENZ nie było możliwe, wykonano więc porównanie pośrednie NMA (metaanaliza sieciowa), w którym wykorzystano następujące badania:

- badanie *COU-AA-302* [NCT00887198] – publikacje *Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014, Teplý 2019*;
- badanie *COU-AA-302 Asia* [NCT01591122] – publikacja *Ye 2017*;
- badanie *HEAT* [CTR: 2017-000099-27] – publikacje *Ternov 2019, Ternov 2022*;
- badanie *Khalaf 2019* – publikacje *Khalaf 2019, Khalaf 2019a*;
- badanie *PREVAIL* [NCT01212991] – publikacje *Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Loriot 2015, Rathkopf 2018*;
- badanie *PREVAIL Asia* [NCT01212991] – publikacja *Pu 2022*.

Możliwość porównania pośredniego z OLA wykonano na podstawie badania *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020, Husain 2020, Thiery-Vuillemin 2022*.

NIR+AAP vs PBO+AAP – badanie RCT *MAGNITUDE*

Badanie *MAGNITUDE* to międzynarodowa (w tym kilka ośrodków z Polski), wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, porównująca NIR+AAP z PBO+AAP. Do badania *MAGNITUDE* włączano dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego (uwidocznienie zmian przerzutowych w TK lub MRI lub w badaniu scyntygraficznym kości), opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (kastracyjne stężenie testosteronu przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną), w stadium sprawności ECOG 0-1. Chorzy nie mogli wcześniej otrzymywać inhibitorów PARP, leczenie systemowe (hormonoterapia nowej generacji, np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid, a także docetaksel) było zakazane na etapie mCRPC, z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia abirateronem (do 4 miesięcy przez randomizację na etapie mCRPC, pod warunkiem braku cech progresji PSA na tym leczeniu u pacjentów otrzymujących AAP powyżej 2 miesięcy). Wcześniejsze leczenie systemowe przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka (mCSPC) lub opornego na kastrację, bez przerzutów (nmCRPC) było dozwolone. Stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC stanowiło kryterium wykluczające. W badaniu *MAGNITUDE* w ramach kohorty 1 włączono chorych z mutacjami genów HRR (N = 423), natomiast pacjenci z mutacją genu BRCA1/2 stanowili część kohorty HRR+: 225 pacjentów (53,2%) – liczebność grup NIR+AAP vs PBO+AAP wynosiła odpowiednio 113 vs 112 pacjentów. Należy jednak

zaznaczyć, że obecność mutacji BRCA1/2 stanowiła czynnik stratyfikacji i była uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie u pacjentów BRCA1/2, dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+.

Mediana wieku była równa 67 lat w grupie interwencji i 68 lat w grupie kontrolnej. W grupie NIR+AAP odnotowano większy odsetek pacjentów ze stosunkowo gorszym stanem sprawności, równym 1 wg skali ECOG – 38,9% w porównaniu do grupy PBO+AAP – 28,6%. W momencie rozpoczęcia badania w grupie interwencji u 87,6% pacjentów stwierdzono występowanie przerzutów do kości oraz u 23,0% pacjentów – do narządów wewnętrznych, najczęściej do płuc i wątroby. W grupie kontrolnej (PBO+AAP) u 83,0% chorych odnotowano przerzuty do kości oraz u 19,6% chorych przerzuty do narządów wewnętrznych. Dwadzieścia trzy procent chorych w grupie NIR+AAP i 25,9% chorych w grupie PBO+AAP leczono wcześniej chemioterapią opartą na taksanach na etapie mHSPC. Nie wielki odsetek pacjentów otrzymał wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC (NIR+AAP vs PBO+AAP, 5,3% vs 4,5%). Stosowanie w AAP w mCRPC, dopuszczone protokołem, trwające <4 miesięcy odnotowano u 26,5% pacjentów w grupie interwencji oraz u 25,9% w grupie kontrolnej. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów były w większości zbalansowane. Jednak w grupie NIR+AAP odnotowano częstsze występowanie niekorzystnych czynników prognostycznych takich jak gorszy stan sprawności wg ECOG oraz obecność przerzutów do narządów wewnętrznych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad, a ryzyko występowania błędu systematycznego oceniono na niskie przy użyciu narzędzia RoB2.

W protokole badania dopuszczano *cross-over* – możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy placebo na leczenie niraparybem oraz AAP. Polegało to na zniesieniu zaślepienia i oznaczało przejście pacjenta do fazy przedłużonej obserwacji. Konieczne było spełnienie przez pacjenta wymagań: kontynuowanie udziału w badaniu w momencie zmiany, dostarczenie pisemnej zgody, prawidłowa czynność narządów wewnętrznych zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi, status ECOG równy 0-1.

W momencie przeprowadzania niniejszej analizy dostępne były wyniki dwóch analiz *interim*: pierwszej (IA1) dla okresu obserwacji 16,7 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 (18,6 miesięcy, zakres: 0,3-29,0, w kohorcie HRR+) z datą odcięcia danych 08.10.2021 r., drugiej (IA2) dla okresu obserwacji 24,8 miesięcy (zakres: 0,5-36,8) w podgrupie BRCA1/2 (26,8 miesięcy, zakres: 0,3-37,1, w kohorcie HRR+) z datą odcięcia danych 17.06.2022 r., a także analizy końcowej dla okresu obserwacji 35,9 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 z datą odcięcia danych 15.05.2023 r.

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, zaprezentowano wyniki oceny w populacji docelowej raportu, czyli u chorych z mutacją BRCA1/2. Natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie mITT, czyli w obrębie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (w tym wypadku byli to wszyscy pacjenci poddani randomizacji). Liczebność grup w analizie bezpieczeństwa wyniosła: dla grupy interwencji, NIR+AAP: N = 212, oraz dla grupy kontrolnej, PBO+AAP:

N = 211. Wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano dla całej populacji HRR+.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W momencie pierwszej analizy *interim* przy medianie obserwacji wynoszącej 16,7 miesięcy dla podgrupy BRCA1/2 w wystąpiło 27 zgonów (23,9%) w NIR+AAP oraz 29 zgonów (25,9%) w PBO+AAP. Wyniki były niedojrzałe i w żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta. Również w dłuższym okresie obserwacji (mediana 24,8 miesięcy w podgrupie BRCA1/2) wyniki OS nadal nie były wystarczająco dojrzałe (wystąpiło odpowiednio 43 [38,1%] i 49 [43,8%] zgonów) i choć wskazywały na przewagę ze stosowania NIR+AAP względem kontroli (mediana rPFS 29,3 miesiąca vs 28,6), jednak nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,58; 1,34), p = 0,5505; także w analizie wieloczynnikowej: HR = 0,68 (95% CI: 0,45; 1,05), p = 0,0793. W momencie analizy końcowej, dla mediany okresu obserwacji w podgrupie BRCA1/2 wynoszącej 35,9 miesięcy, wyniki potwierdziły większą korzyść ze stosowania NIR+AAP względem kontroli – mediana OS chorych leczonych NIR+AAP wyniosła 30,4 miesięcy, w porównaniu do 28,6 miesięcy w grupie kontrolnej. Oszacowany hazard względny zgonu, co prawda nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na korzyść terapii NIR+AAP: HR = 0,788 (95% CI: 0,554; 1,120), p = 0,1828.

W związku z obserwowanymi różnicami pomiędzy analizowanymi grupami w stosowaniu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, wynikającymi z m.in. z możliwości *cross-over* w badaniu i stosowania inhibitorów PARP w ramieniu kontrolnym po progresji, co może zaburzać wyniki OS, autorzy badania wykonali zaplanowaną wcześniej analizę metodą IPCW,

uwzględniającą różnice w wyjściowych charakterystykach i różnice w kolejnych terapiach. W analizie tej zaobserwowano wyraźny trend wskazujący na istotne wydłużanie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP. [REDACTED]

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej dopasowanie na wyjściowo niedopasowane charakterystyki, w momencie analizy końcowej również wykazano istotne wydłużanie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: **HR = 0,663 (95% CI: 0,464; 0,947), p = 0,0237.**

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), pierwszorzędowy punkt końcowy. Ten punkt końcowy definiowano jak czas od randomizacji do radiograficznej progresji choroby, czyli progresji zmian przerzutowych w tkankach miękkich w TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zmian przerzutowych w kościach uwidocznioma w scyntygrafii kości – zgodnie z kryteriami PCWG3.

W momencie drugiej analizy *interim* w ocenie wykonywanej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BIRC) w populacji docelowej raportu, czyli podgrupie z mutacją BRCA1/2, mediana rPFS wynosiła 19,5 miesiąca w grupie NIR+AAP, w porównaniu do 10,9 miesiąca w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w danym czasie, o 45% mniejsze w grupie NIR+AAP w porównaniu do grupy PBO+AAP: **HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), p = 0,0007.** Analiza w ocenie lokalnej potwierdziła istotną statystycznie korzyść ze stosowania NIR+AAP: **HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,67), p < 0,0001.** [REDACTED]

[REDACTED]

Czas do progresji objawów (TSP). W populacji BRCA1/2 w momencie IA2 mediana TCC w grupie NIR+AAP nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 23,6 miesiąca. Oszacowany hazard względny pomiędzy grupami interwencji a kontroli wskazywał na istotną statystycznie korzyść ze stosowania niraparybu: **HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,85), p = 0,0071.** W analizie końcowej potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie TSP w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, **HR = 0,562 (95% CI: 0,371; 0,849), p = 0,0056.**

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). W populacji BRCA1/2 w momencie IA2 mediana TCC w grupie NIR+AAP nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 27,3 miesiąca. Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka w danym czasie konieczności rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami przy zastosowaniu NIR+AAP: **HR = 0,56 (95% CI: 0,35; 0,90), p = 0,0152.** W analizie końcowej również wykazano istotne statystycznie wydłużenie TCC w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej: **HR = 0,598 (95% CI: 0,387; 0,924), p = 0,0192.**

Czas do progresji PSA (TPSA), czyli czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3. Na etapie IA2 wykazano, że leczenie NIR+AAP istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji PSA w porównaniu do PBO+AAP: **HR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,70), p < 0,0001.** Mediany czasu do progresji PSA wyniosły 18,4 i 9,2 miesiące odpowiednio w grupach interwencji i kontroli. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź na leczenie (ORR). Ocenę przeprowadzono w populacji z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1 w momencie włączenia. Liczebność analizowanej populacji wynosiła dla podgrupy BRCA1/2: N = 56 w grupie NIR+AAP oraz N = 48 w PBO+AAP. Odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą – CR lub odpowiedź częściową – PR) w momencie pierwszej analizy *interim* uzyskano u 52% pacjentów w grupie NIR+AAP oraz u 31% w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP: **RB = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 3; 50), p = 0,0433**. Poszczególne rodzaje odpowiedzi, CR i PR, również występowały częściej w grupie NIR+AAP niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. W momencie IA2 odpowiedź na leczenie (CR lub PR) uzyskało więcej pacjentów leczonych NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP: 50,0% vs 31,3%, RB = 1,60 (95% CI: 0,98; 2,62), p = 0,0626, ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena jakości życia, punkty oceniane przez pacjenta (PROs). W momencie rozpoczęcia badania wyniki dotyczące jakości życia (HRQoL) były porównywalne pomiędzy grupami i większość pacjentów raportowała stosunkowo niewielkie nasilenie objawów oraz związane z tym ograniczenia w funkcjonowaniu. W badaniu oceniano mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w trakcie leczenia, czyli do wystąpienia minimalnej klinicznie istotnej zmiany (MCID) wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza.

W badaniu *MAGNITUDE* zaobserwowano widoczny trend wskazujący na wydłużanie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3) w grupie NIR+AAP względem grupy PBO+AAP, HR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,25) w FA u pacjentów z mutacją BRCA1/2, ale wynik nie był istotny statystycznie [REDACTED]. Stwierdzono również wydłużenie czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (zmiana wyniku BPI-SF, pyt. 9) u pacjentów z mutacją BRCA1/2 w grupie NIR+AAP vs PBO+AAP, HR = 0,77 (95% CI: 0,48; 1,23) w FA, wynik również statystycznie nieistotny [REDACTED]. Ponadto oceniano również czas do ogólnego pogorszenia jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – za istotne klinicznie pogorszenie jakości życia przyjęto uzyskanie

całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P ≤ 10 (FACT-P Total Score). Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego w IA2, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,50), $p = 0,7144$, a w trakcie całego prezentowanego okresu obserwacji zmiana wyniku nie przekroczyła progu MCID. Ogółem w trakcie badania jakość życia pacjentów nie uległa istotnej zmianie.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano w populacji ogólnej badania (kohorta HRR+). Częstość występowania AEs zaobserwowana w drugiej analizie *interim* była zgodna z wynikami pierwszej analizy *interim* oraz z ze znanym profilem bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Również w końcowej analizie [FA] zaznaczono, że nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Mediana czasu leczenia dla drugiej analizy *interim* była równa 17,9 mies. dla grupy NIR+AAP oraz 15,2 mies. dla grupy PBO+AAP, a w analizie końcowej czas leczenia wynosił odpowiednio 20,2 i 15,2 miesiące. Zaprezentowane wyniki dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych dotyczą odcięcia w momencie analizy końcowej, a wyniki dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych – drugiej analizy *interim*.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 99,5% w grupie NIR+AAP oraz 96,2% w grupie PBO+AAP, a ciężkich zdarzeń niepożądanych odpowiednio: 43,9% oraz 28,9%. Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) stwierdzono istotnie większe ryzyko występowania:

- TEAEs ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06), $p = 0,0229$, NNH = 36 (95% CI: 20; 231),
- TEAEs związanych z leczeniem: RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 9),
- TEAEs ≥ 3 stopnia: RR = 1,45 (95% CI: 1,24; 1,69), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 8),
- SAEs: RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96), $p = 0,0007$, NNH = 7 (95% CI: 4; 14),
- AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia NIR/PBO: RR = 1,84 (95% CI: 1,41; 2,32), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 8); AEs prowadzących do redukcji dawki NIR/PBO: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 5; 10); AEs prowadzących do zakończenia leczenia NIR/PBO: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95), $p = 0,0006$, NNH = 9 (95% CI: 6; 18),
- Zgonów z powodu AEs: RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), $p = 0,0336$, NNH = 18 (95% CI: 10; 159).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NIR+AAP vs PBO+AAP) w ryzyku występowania:

- Zgonów w trakcie leczenia: RR = 1,25 (95% CI: 0,75; 2,10), $p = 0,3856$.

Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych. Dla drugiej analizy *interim* przedstawiono częstość występowania AEs raportowanych z częstością $> 10\%$ w grupie NIR+AAP. Do najczęściej odnotowanych zdarzeń należały: niedokrwistość (50,0%), nadciśnienie tętnicze (33,0%) i zaparcia (33,0%). Podczas stosowania ocenianej interwencji odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:

- Niedokrwistość: RR = 2,20 (95% CI: 1,66; 2,92), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 6),
- Nadciśnienie tętnicze: RR = 1,48 (95% CI: 1,08; 2,03), p = 0,0148, NNH = 10 (95% CI: 6; 44),
- Zaparcia: RR = 2,11 (95% CI: 1,46; 3,05), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 11),
- Zmęczenie: RR = 1,57 (95% CI: 1,11; 2,22), p = 0,0112, NNH = 10 (95% CI: 6; 38),
- Nudności: RR = 1,67 (95% CI: 1,12; 2,50), p = 0,0124, NNH = 11 (95% CI: 6; 43),
- Małopłytkowość: RR = 2,44 (95% CI: 1,50; 3,96), p = 0,0003, NNH = 8 (95% CI: 5; 15),
- Dusznosc: RR = 2,70 (95% CI: 1,51; 4,84), p = 0,0008, NNH = 9 (95% CI: 6; 20),
- Spadek apetytu: RR = 2,19 (95% CI: 1,23; 3,91), p = 0,0081, NNH = 12 (95% CI: 7; 41),
- Neutropenia: RR = 2,12 (95% CI: 1,19; 3,80), p = 0,0114, NNH = 13 (95% CI: 8; 49),
- Wymioty: RR = 1,93 (95% CI: 1,09; 3,42), p = 0,0246, NNH = 15 (95% CI: 8; 92),
- Zawroty głowy (*dizziness*): RR = 2,07 (95% CI: 1,10; 3,90), p = 0,0247, NNH = 16 (95% CI: 9; 97),
- Bezsenność: RR = 2,99 (95% CI: 1,37; 6,49), p = 0,0058, NNH = 14 (95% CI: 8; 40),
- Leukopenia: RR = 4,58 (95% CI: 1,77; 11,82), p = 0,0017, NNH = 12 (95% CI: 8; 27),
- Spadek masy ciała: RR = 3,13 (95% CI: 1,37; 7,17), p = 0,0070, NNH = 15 (95% CI: 9; 44),
- Limfopenia: RR = 5,47 (95% CI: 1,92; 15,61), p = 0,0015, NNH = 12 (95% CI: 8; 26).

Podczas stosowania NIR+AAP odnotowano istotnie rzadsze występowanie następujących

zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:

- Upadek (*fall*): RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98), p = 0,0427; NNT = 17 (95% CI: 9; 289).

Dla większości kategorii AEs o nasileniu 3-4 nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podczas stosowania NIR+AAP odnotowano jedynie istotnie większe ryzyko występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia:

- Niedokrwistość: RR = 3,54 (95% CI: 2,17; 5,76), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7),
- Małopłytkowość: RR = 3,18 (95% CI: 1,19; 8,54), p = 0,0213, NNH = 20 (95% CI: 11; 94),
- Neutropenia: RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), p = 0,0452, NNH = 24 (95% CI: 13; 322).

Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania następujących kategorii zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w grupie interwencji (NIR+AAP):

- Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), p = 0,0347, NNT = 22 (95% CI: 13; 58).

W badaniu nie odnotowano przypadków przetłomu nadciśnieniowego, zespołu tylnej odwrotnej encefalopatii (PRES) oraz MDS/AML. Częstość występowania zatorowości płucnej nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (4 przypadki [1,9%] w grupie NIR+AAP vs 2 [0,9%] w grupie PBO+AAP).

Podano, że profil bezpieczeństwa w podgrupie BRCA1/2 był zgodny z zaobserwowanym w populacji ogólnej (kohorta HRR+), z wyjątkiem

częstości występowania nadciśnienia 3 stopnia, odnotowanego częściej w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji (NIR+AAP vs PBO+AAP, 13,3% vs 15,2%).

W końcowej analizie przedstawiono jedynie szczerkowe dane dotyczące bezpieczeństwa, ale wspomniano, że nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

NIR+AAP vs ENZ – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących niraparyb + AAP z enzalutaminem (ENZ) przeprowadzono porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej NMA. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO [w zależności od badania komparator PBO stanowiło placebo lub placebo + prednizon, PBO+P – w przypadku badań oceniających octan abirateronu z prednizonem lub prednizolonem], natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim w większości charakteryzowały się bardzo dobrą jakością – 5/5 punktów w skali Jadad; jedynie badania *HEAT* i *Khalaf 2019* ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną oceną na 3 punkty. W badaniach stwierdzono niskie ryzyko występowania błędu systematycznego w ocenie ROB2, z wyjątkiem badań *HEAT* i *Khalaf 2019* – w których stwierdzono średnie ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych (ze względu na brak zaślepienia). Badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych, jedynie badanie *Khalaf 2019* prowadzono w układzie grup

naprzemiennych – w analizie wykorzystano tylko wyniki z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia.

Do badań włączono chorych na mCRPC. Należy zwrócić uwagę, że tylko w badaniu *MAGNITUDE* wymagano obecności mutacji genów HRR. Dla pozostałych leków nie ma takich wymogów, więc wyniki dotyczą populacji ogólnej, bez wyróżnienia chorych z mutacją BRCA1/2. Jest to ograniczenie prezentowanego porównania pośredniego, gdyż efektywność kliniczna enzalutamidu (jak również innych interwencji w węzłach łączących) została oceniona w populacji ogólnej (zawierającej w pewnym udziale chorych z mutacjami BRCA1/2), ale bez wyróżniania wyników w tej gorzej rokującej podgrupie, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

Badania były zróżnicowane pod względem liczności analizowanej populacji – najliczniejsze było badanie *PREVAIL*, w którym analizowano ponad 1700 pacjentów, jak i *COU-AA-302*, oceniające ponad 1000 chorych, a najmniej pacjentów włączono do badań *HEAT*, *Khalaf 2019* i *MAGNITUDE* (podgrupa BRCA1/2) – około 200 chorych.

Badania charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji, w większości oprócz wyniku końcowego dostępne były również analizy pośrednie (*interim*). Kontynuowano w nich ocenę do momentu wykazania założonej w protokole istotności statystycznej dla analiz *interim* i w momencie jej wykazania przerywano badanie (zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ – badania *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*). Wcześniejsze zakończenie badania wiązało się z zakończeniem wykonywania oceny centralnej, co wiązało się

również z zakończeniem oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wcześniejsze zakończenie zbierania danych skutkowało tym, że obserwacje były wczesne i częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie była niska. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w dwóch wariantach analizy:

- Wariant podstawowy – w populacji chorych na mCRPC, z mutacjami genu *BRCA1/2*, lub populacji ogólnej w przypadku braku wyników w populacji z mutacjami, bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej,
- Analiza wrażliwości – uwzględniająca dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej (*PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*).
- Analiza wrażliwości – z uwzględnieniem badania *Khalaf 2019* (jedyne bezpośrednio porównującego AAP z ENZ w zakresie twardych klinicznych punktów końcowych) – zawierającego ocenę PFS o szerszej definicji, gdzie obok progresji radiologicznej uwzględniano także progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. W badaniu tym nie sprecyzowano czy ocena PFS wykonywana była lokalnie czy centralnie, w związku z czym badanie to rozpatrywano w obydwu analizach.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Zastosowanie NIR+AAP wydłużyło przeżycie całkowite w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego: HR = 0,77 (95% CrI:

0,52; 1,14) – wynik zbliżony liczbowo do odnotowanego w porównaniu bezpośrednim NIR+AAP vs AAP+PBO.

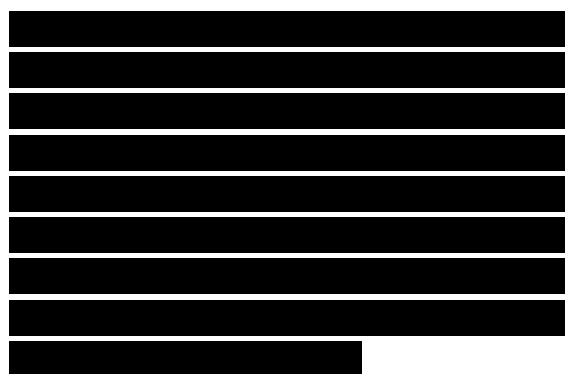
Należy przy tym uwzględnić, że w przypadku badania *MAGNITUDE* okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w *MAGNITUDE* vs 69 mies. w *PREVAIL* oraz 49,2 mies. w *COU-AA-302*). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami *BRCA1/2*, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy: HR = 0,78 (95% CrI: 0,53; 1,16).

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna. NIR+AAP w porównaniu do ENZ wydłużył rPFS w ocenie lokalnej, ale wyniki nie osiągnęły progu statystycznej znaczenia: HR = 0,77 (95% CrI: 0,51; 1,17). Efekt obserwowany dla porównania pośredniego NIR+AAP z ENZ był spójny z tym odnotowanym w porównaniu bezpośrednim z AAP+PBO i w obydwu przypadkach wskazywał na wydłużenie rPFS. Należy zauważyć, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami *BRCA1/2*, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki konserwatywne dla NIR+AAP.

W analizie wrażliwości uwzględniającego badanie *Khalaf 2019* (o szerszej definicji PFS,

uwzględniającej także progresję PSA, ale będącym jedyną próbą bezpośrednio porównującą AAP vs ENZ w zakresie tego twardego punktu końcowego) potwierdzono i wzmocniono wyniki analizy podstawowej: HR = 0,54 (95% CrI: 0,09; 3,26).



Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna. W analizie podstawowej nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami, NIR+AAP vs ENZ, w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (rPFS) w ocena centralnej: HR = 1,24 (95% CrI: 0,79; 1,96). Jak wspomniano powyżej należy zwrócić uwagę, że w badaniach dla komparatorów oceniany efekt obserwowano w populacji ogólnej bez wyróżnionej podgrupy z mutacją BRCA1/2, przez co wyniki mogą być konserwatywne dla terapii NIR+AAP. Co więcej warto również podkreślić, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* ocena centralna była zakończona wcześniej, na etapie zaplanowanych pierwszych analiz *interim* (jednorazowy odczyt w okresie obserwacji), co spowodowało, że w badaniach tych była mała liczba zdarzeń i dane były niedojrzałe (mediany PFS nie zostały osiągnięte), w przeciwieństwie do badania *MAGNITUDE*, gdzie ocena była wykonywana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń. Dodatkowo wynik porównania pośredniego mocno zależał od wzajemnej relacji wyników AAP i ENZ vs grupy

kontrolne odnotowanych w badaniach bezpośrednich, na co wskazuje wpływ uwzględnienia w analizie wrażliwości badania *Khalaf 2019*, gdzie odnotowano zbliżoną skuteczność obu interwencji.

Dla tego punktu końcowego wykonano 3 analizy wrażliwości – (i) analizę uwzględniającą szerszą definicję PFS z badania *Khalaf 2019*: HR = 0,71 (95% CrI: 0,05; 9,41); (ii) analizę uwzględniającą badania prowadzone w populacji azjatyckiej: HR = 1,02 (95% CrI: 0,05; 17,59), a także (iii) analizę uwzględniającą oba powyższe: HR = 0,69 (95% CrI: 0,08; 5,61), które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej.

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). W przeprowadzonej analizie podstawowej nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ w ocenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): HR = 1,04 (95% CrI: 0,64; 1,70). Należy jednak pamiętać, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy, HR = 1,05 (95% CrI: 0,64; 1,70).

Czas do progresji PSA (TPSA). NIR+AAP wydłużał czas do progresji PSA w porównaniu do ENZ, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej, zarówno w analizie podstawowej: HR = 0,68 (95% CrI: 0,04; 12,03); jak i analizie wrażliwości z populacją azjatycką: HR = 0,64 (95% CrI: 0,09; 4,60).



Odpowiedź na leczenie (ORR). W analizie podstawowej terapia NIR+AAP charakteryzowała się istotnie statystycznie mniejszą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do ENZ, **OR = 0,19 (95% CrI: 0,06; 0,59)**. Co prawda podobny odsetek pacjentów w leczonych NIR+AAP w badaniu *MAGNITUDE* i leczonych ENZ w badaniu *PREVAIL* uzyskał ORR (odpowiednio 50,0% i 58,8%) – efekt obserwowany dla NIR+AAP i ENZ był spójny liczbowo, w obydwu przypadkach wskazujący na istotną korzyść tych leków względem komparatora, jednak bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie kontrolnej badania *PREVAIL* w porównaniu do odsetka ORR w grupie kontrolnej *MAGNITUDE* (5,0% vs 31,3%) mógł wpłynąć na istotność różnic pomiędzy NIR+AAP a ENZ. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali AAP, podczas gdy w *PREVAIL* kontrolę stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302*, łączącym AAP z PBO [porównanie AAP vs PBO+P], odsetki ORR również były bardzo niskie (6,6% vs 3,0%) i dużo niższe niż u chorych otrzymujących AAP w badaniu *MAGNITUDE* (w którym częstość ORR dla AAP wyniosła 31,3%), co wzmacniało siłę efektu porównania z ENZ. Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* centralnie wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie zakończono po jednokrotnym pomiarze (zniesiono zaślepienie i umożliwiono przejście chorym z grup kontrolnych na terapię AAP lub ENZ) na bardzo wczesnym etapie analiz *interim* (odpowiednio w IA1 i IA2), więc odnotowano małą częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupach kontrolnych, które stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji dla tej oceny był o kilka miesięcy krótszy niż w badaniu *MAGNITUDE* (odpowiednio

22,2 i 24,8 miesięcy), co może być przyczyną tak dużej różnicy w częstości ORR w grupach AAP (6,6% vs 31,3%). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

W wyniku analizy wrażliwości z populacją azjatycką stwierdzono podobne wnioskowanie: **OR = 0,22 (95% CrI: 0,07; 0,67)**.

Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie oceny czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia wyników (czyli wystąpienia minimalnej istotnej klinicznie zmiany) kwestionariuszy oceniających: czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3), czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) oraz czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score. Zarówno w analizach podstawowych, jak i w analizach wrażliwości (uwzględniających badania prowadzone w populacji azjatyckiej), nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa zaplanowano zestawienie ogólnych kategorii AEs oraz poszczególnych kategorii zdarzeń opisanych jako

najczęstsze lub o szczególnym znaczeniu klinicznym. Porównanie pośrednie wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej, a w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń – klasyczną metodą Buchera. Dla ogólnych kategorii zdarzeń możliwe było porównanie ryzyka występowania: AEs ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AEs ≥ 3 stopnia, zakończenia leczenia z powodu AEs oraz zgónów z powodu AEs. Analizę przeprowadzono w wariacie podstawowym oraz w wariacie dodatkowym, uwzględniającym dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej.

Wariant podstawowy

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne zwiększenie, względem ENZ, ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: **OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63)**,
- AEs ≥ 3 stopnia: **OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80)**,
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: **OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41)**.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05); p = 0,4042 [analiza metodą Buchera],
- Zgony z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze, podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia, zmęczenie bez względu na stopień nasilenia). Podczas

stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania:

- Hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10)**,
- Zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39)**.

Analiza wrażliwości, uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

Dla większości ocenianych kategorii zdarzeń (ogólnych oraz poszczególnych) różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie. Podczas stosowania NIR+AAP zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących kategorii zdarzeń niepożądanych:

- Zakończenie leczenia z powodu AEs: **OR = 4,65 (95% CrI: 2,15; 10,48)**,
- Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 10,83 (95% CrI: 2,85; 56,15)**,
- Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 3,73 (95% CrI: 1,45; 9,98)**.

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania:

- Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia, ze strony badania *MAGNITUDE* (NIR+AAP): analiza w podgrupie BRCA1/2: **OR = 0,33 (95% CrI: 0,12; 0,94)**.

NIR+AAP vs olaparyb w monoterapii – zestawienie badań *MAGNITUDE* i *PROfound*

Populację wnioskowaną dla terapii NIR+AAP stanowią pacjenci bez wcześniejszego leczenia antyandrogenami nowej generacji na etapie mCRPC i bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

z przerzutami maksymalnie przez 4 miesiące – gdy po potwierdzeniu obecności mutacji *BRCA1/2* jest możliwość przejścia na terapię NIR+AAP). Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana populacja obejmuje grupę pacjentów, którzy otrzymują substancje te leki hormonalne nowej generacji na wcześniejszych etapach choroby (mHSPC, nmCRPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Z kolei olaparyb może być stosowany u chorych na mCRPC z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, bez określania stadium choroby, gdzie ta progresja może wystąpić (mHSPC, nmCRPC, mCRPC). Oba inhibitory PARP (NIR+AAP oraz OLA) są wskazane dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

W związku z tym **olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC i mutacjami *BRCA1/2*, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby** (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania NIR+AAP i jest to populacja dedykowana jedynie olaparybowi w monoterapii.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIR+AAP vs OLA. Odnaleziono natomiast badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020*,

Hussain 2020, Thiery-Vuillemin 2022. Do badania włączano chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji (octan abirateronu i/lub enzalutamid), ich stosowanie dopuszczano na różnych etapach choroby, tj.: mCRPC, nmCRPC lub mHSCP – zatem potencjalnie przynajmniej w części obejmowało także populację wspólną z NIR+AAP. Wykonano zatem analizę porównawczą kryteriów selekcji do badań *MAGNITUDE* i *PROfound* oraz porównanie wyjściowych charakterystyk włączonych populacji w celu oceny zasadności i możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego NIR+AAP vs OLA.

Obecność mutacji *BRCA1/2*. Populację docelową dla obu inhibitorów PARP stanowią pacjenci z rozpoznaniem mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) *BRCA1* lub *BRCA2*. Populacje ogólne badań *MAGNITUDE* oraz *PROfound* obejmowały pacjentów z obecnością różnych mutacji w genach HRR. W przypadku badania *MAGNITUDE* dostępne są wyniki w podgrupie pacjentów z potwierdzeniem mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, stanowiącej 53% populacji ogólnej. Z kolei po stronie badania *PROfound* przedstawiono wyniki w kohorcie A, do której włączano chorych z obecnością mutacji *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*. Jedynie 64% pacjentów kohorty miało potwierdzoną mutację *BRCA1* lub *BRCA2*, a pozostali pacjenci (36%) mieli potwierdzoną mutację *ATM* jako jedyną mutację lub współwystępującą z mutacjami w pozostałych genach HRR, ale innymi niż *BRCA1* lub *BRCA2* – nie stanowią oni zatem populacji docelowej. **W badaniu *PROfound* kohorta A (*BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*) została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z**

obecnością mutacji BRCA1/2, stanowiących 64% całej kohorty.

Progresja na lekach hormonalnych nowej generacji przed mCRPC, brak progresji na etapie mCRPC. W *MAGNITUDE* 4,8% pacjentów otrzymywało uprzednio leczenie hormonalne nowej generacji, celowane na receptor androgenowy, zgodnie z kryteriami włączenia leczenie to mogło być zastosowane jedynie przed mCRPC – na etapie nmCRPC lub mHSPC. Z kolei w *PROfound*, zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci musieli mieć progresję na lekach hormonalnych nowej generacji – enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. Ci pacjenci, którzy otrzymali je na etapie mCRPC nie stanowią populacji wspólnej dla obu inhibitorów PARP (NIR+AAP nie może być wtedy zastosowany). W badaniu *PROfound* nie przedstawiono odsetka chorych w kohorcie A (BRCA1, BRCA2 lub ATM), którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Podano jedynie, że w łącznej populacji N = 387 (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów (3,35%), co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 (N = 140) daje hipotetycznie maksymalnie 5 chorych. **Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, wyróżnioną ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciąganie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny.** Dodatkowo w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, zatem nawet proste zestawienie wartości liczbowych nie jest możliwe.

ECOG i brak progresji na octanie abirateronu. Należy także uwzględnić, że w powyższych rozważaniach nie uwzględniono **szerszych kryteriów odnośnie ECOG** zastosowanych w badaniu *PROfound*, jak również **konieczność wykluczenia z analizy pacjentów, u których doszło do progresji na octanie abirateronu na jakimkolwiek etapie choroby** (zgodnie z kryteriami dla NIR+AAP), którzy to stanowili 52% populacji w badaniu *PROfound* – co w praktyce oznacza, że w badaniu dla olaparybu w monoterapii chorzy spełniający kryteria dla NIR+AAP to pojedyncze przypadki.

Dobór komparatora. Dodatkowo w badaniu *PROfound* w grupie kontrolnej stosowano leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub octan abirateronu), a jednocześnie kryterium włączenia była progresja na enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji) nie jest wskazana ani refundowane (kryteria wykluczające zarówno w programie lekowym dla enzalutamidu, jak również w zapisach katalogu chemioterapii w przypadku octanu abirateronu). Należy więc uznać **wybór komparatora w badaniu *PROfound* za nieoptymalny**, i że właściwym komparatorem jest chemioterapia.

W związku z powyższym, po dokładnej analizie i porównaniu populacji ocenianych w badaniach *MAGNITUDE* i *PROfound*, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania, **odstąpiono od wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA w monoterapii**, z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań.

Wnioski

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Standardem postępowania w leczeniu raka gruczołu krokowego jest stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT), jednak u większości chorych z czasem dochodzi do rozwoju oporności na kastrację. Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somaticzne i/lub germinalne). Dane literaturowe wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z mCRPC i mutacją somatyczną *BRCA2* jest o 13,7 miesięcy krótsza w porównaniu do pacjentów bez mutacji (30,93 vs 54,6 miesięcy) (Kohli 2020).

Mutacje *BRCA 1/2* uwrażliwiają nowotwór na inhibitory PARP, odgrywające rolę w naprawie DNA, co prowadzi do apoptozy i śmierci komórki. Zahamowanie przekazywania receptorów androgenowych również może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i dodatkowo uwrażliwiać komórki raka gruczołu krokowego na inhibicję PARP. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest skojarzenie niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produktu leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu cząsteczek i poprawy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.

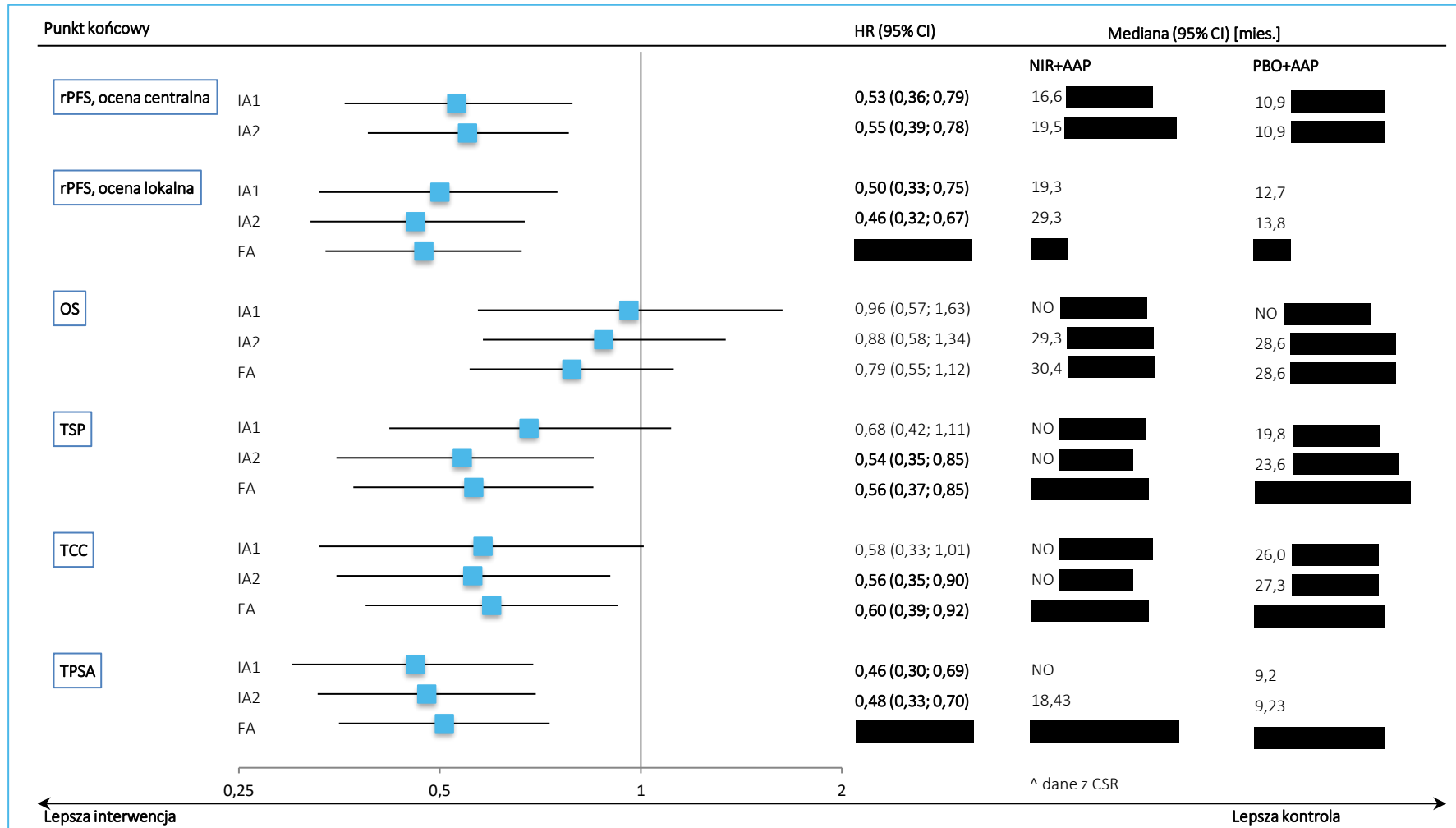
W bezpośrednim porównaniu na podstawie wiarygodnego badania z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo u dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) z mutacjami genu *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, wykazano, że skojarzenie niraparybu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem istotnie wydłuża przeżycie bez progresji radiograficznej, bez progresji objawów, bez progresji biochemicznej (PSA) oraz bez konieczności rozpoczęcia leczenia cytostatykami, w porównaniu do standardowej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (AAP). Obserwowano także wydłużenie przeżycia całkowitego, ale wyniki nie były wystarczająco dojrzałe i nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Pomimo odnotowania zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych w tym poważnych, terapia NIR+AAP ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jej zastosowanie nie wpłynęło w istotny sposób na pogorszenie jakości życia pacjentów.

W przypadku porównania NIR+AAP z enzalutamidem konieczne było wykonanie porównania pośredniego, a uzyskane wyniki w większości wskazywały na spójny liczbowo efekt jak w przypadku porównania z AAP. Głównym ograniczeniem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej jest brak wyróżnienia wyników dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* w przypadku badań dla komparatorów, przez co ich efektywność może być zawyżona, a prezentowane wyniki konserwatywne dla NIR+AAP.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

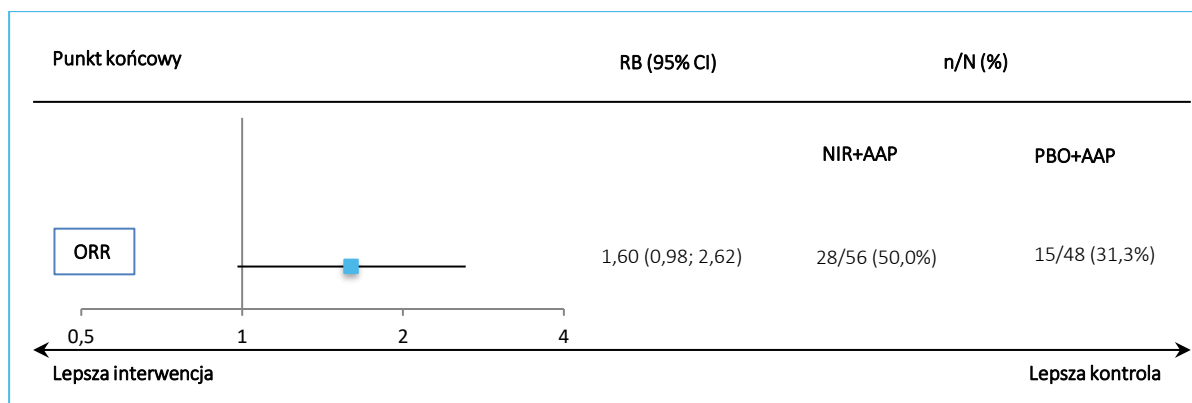
Wykres 1. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej; populacja BRCA1/2 – ocena progresji choroby i przeżycia całkowitego; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 2. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej – ocena odpowiedzi na leczenie; populacja BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

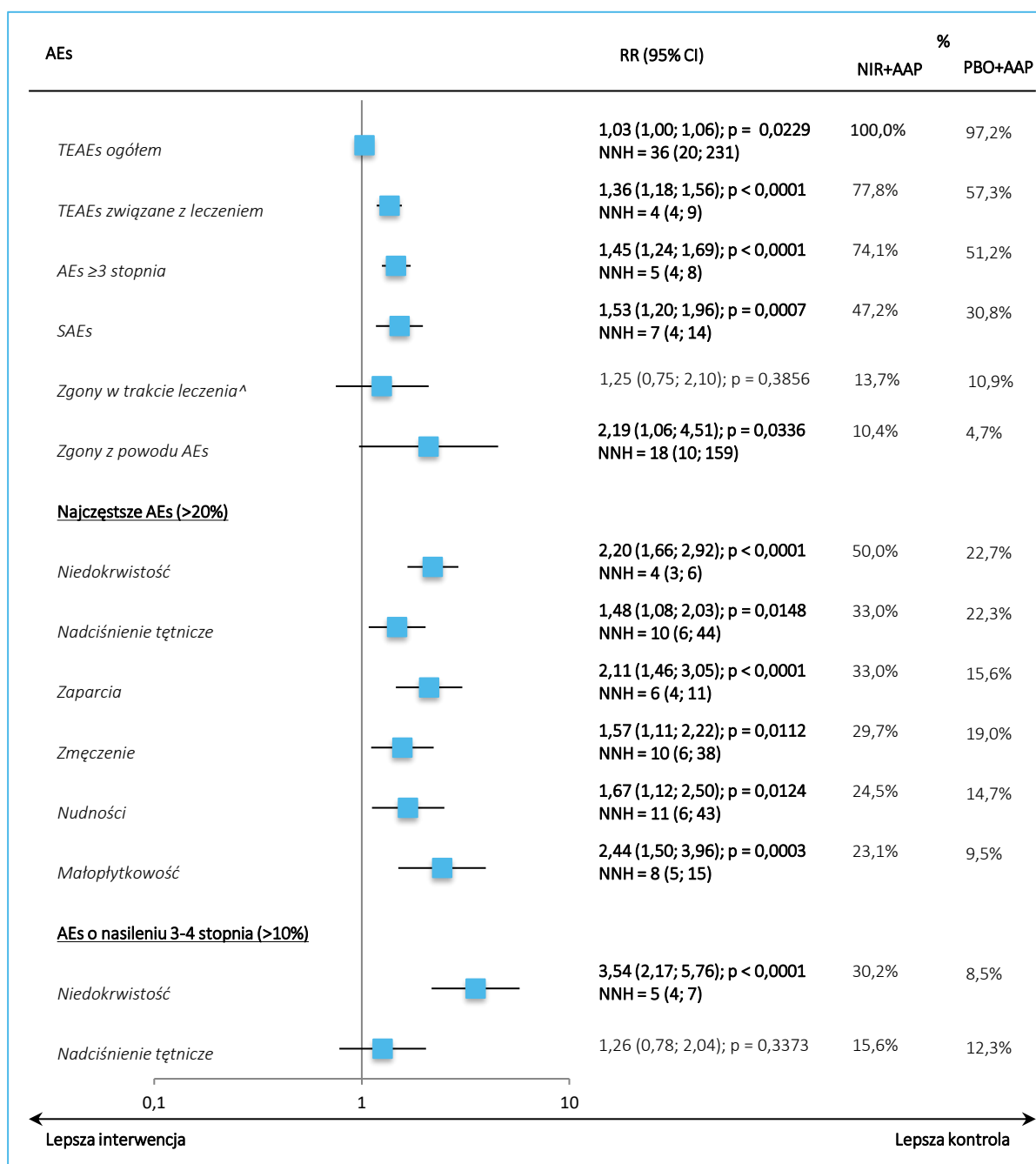
Wykres 3. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa; populacja HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Tabela 1. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z ENZ na podstawie porównania pośredniego.

Metaanaliza sieciowa NMA	NIR+AAP vs ENZ
Przeżycie całkowite (OS) – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	0,77 (0,52; 1,14)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Metaanaliza sieciowa NMA	NIR+AAP vs ENZ
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,78 (0,53; 1,16)
Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	0,77 (0,51; 1,17)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,54 (0,09; 3,26)
Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	1,24 (0,79; 1,96)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,71 (0,05; 9,41)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,02 (0,05; 17,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,69 (0,08; 5,61)
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	1,04 (0,64; 1,70)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,64; 1,70)
Czas do progresji PSA (TPSA) – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	0,68 (0,04; 12,03)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,64 (0,09; 4,60)
Odpowiedź na leczenie (ORR) – OR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	0,19 (0,06; 0,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,22 (0,07; 0,67)
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	1,23 (0,73; 2,06)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,20 (0,72; 2,02)
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	1,08 (0,64; 1,83)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,62; 1,78)
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score – HR (95% CrI)	
Wariant podstawowy	1,34 (0,89; 2,01)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,33 (0,89; 2,00)
Bezpieczeństwo – OR (95% CrI) – wariant podstawowy	
AEs ogółem	1,01 (0,98; 1,05)
SAEs	2,18 (1,31; 3,63)
AEs ≥ 3 stopnia	2,52 (1,10; 5,80)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	4,50 (2,01; 10,41)
Zgony z powodu AEs	2,95 (0,97; 9,35)
Nadciśnienie tętnicze (bez względu na stopień nasilenia)	0,82 (0,44; 1,52)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Metaanaliza sieciowa NMA	NIR+AAP vs ENZ
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia	0,73 (0,09; 4,86)
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	10,81 (2,86; 56,10)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej [^]	0,28 (0,01; 9,65)
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	0,77 (0,34; 1,72)
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	4,53 (1,29; 17,39)

[^] porównanie pośrednie wykonane metodą Buchera^{^^}

Legenda:

NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy	NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 09 października 2023 r.):

- European Association of Urology Congress: lata 2016-2023;
- American Urological Association Annual Meeting: lata 2016-2023;
- American Association for Cancer Research Annual Meeting: lata 2016-2023;
- European Society for Medical Oncology: lata 2016-2023;
- Canadian Urological Association Meeting: lata 2016-2023;
- Asia-Pacific Prostate Cancer Conference: lata 2016-2023;
- Medical Oncology Group of Australia Incorporated Annual Scientific Meeting, New Directions in Personalised Cancer Therapy: 2023 r.;
- Genitourinary Cancers Symposium: lata 2016-2023;
- ASCO Annual Meeting: 2016-2023;
- Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium: lata 2016-2023.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego versus zdefiniowane komparatory (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	niraparib[nm] OR niraparib[all]
2	abiraterone[nm] OR abiraterone[all]
3	#1 AND #2
4	"prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]
5	metastatic[all] AND "castration resistant"[all]
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	#2 AND #6
9	enzalutamide[nm] OR enzalutamide[all]
10	#9 AND #6
11	olaparib[all] OR olaparib[nm]
12	#11 AND #6
13	#8 OR #10 OR #12
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nr	Kwerendy
19	#13 AND #18
20	#7 OR #19

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim
2	('abiraterone'/exp OR abiraterone) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim
5	'metastatic' AND 'castration resistant' AND [embase]/lim
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	#2 AND #6
9	('enzalutamide'/exp OR enzalutamide) AND [embase]/lim
10	#6 AND #9
11	('olaparib'/exp OR olaparib) AND [embase]/lim
12	#6 AND #11
13	#8 OR #10 OR #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	randomization:de AND [embase]/lim
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#7 OR #19

Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	niraparib
2	abiraterone
3	#1 AND #2
4	[mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer"
5	metastatic AND "castration resistant"

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nr	Kwerendy
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	#2 AND #6
9	enzalutamide
10	#9 AND #6
11	olaparib
12	#11 AND #6
13	#8 OR #10 OR #12
14	#13 in Trials
15	#7 OR #14

Wyszukiwanie przeprowadzono do 09 października 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 5. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (wiek ≥ 18 lat) • histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza • stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC) • stan sprawności 0-1 według ECOG • obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2 	<ul style="list-style-type: none"> • brak oporności na kastrację • brak przerzutów odległych • wskazania kliniczne do zastosowania chemioterapii • wcześniejsze leczenie lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC • wcześniejsze leczenie octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) – dotyczy NIR+AAP • wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP • w przypadku inhibitorów PARP dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyodrębniania wyników w podgrupie z mutacjami w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> (germinalną lub somatyczną); w przypadku badań dla hormonoterapii nowej generacji włączanych do NMA dopuszczono badania w populacji ogólnej (brak rejestracji jedynie u chorych z mutacjami BRCA)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku badań włączonych do porównania pośredniego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji z ECOG 0-2, pod warunkiem, że pacjenci z ECOG 0-1 stanowili przeważającą większość • obecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem • obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami ChPL, obecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii, brak adekwatnej wydolności narządowej • rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (NIR + AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu w skojarzeniu prednizonem lub prednizolonem (AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • enzalutamid w monoterapii (ENZ) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • olaparyb w monoterapii (OLA) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • placebo (PBO) +/- prednizon lub prednizolon – celem stworzenia sieci zależności w NMA 	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż zdefiniowane • dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia leczenia cytostatykami, czas do progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia; • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wczesnej (I/II) fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu skojarzonego z octanem abirateronu w mCRPC, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii

wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały preparat Akeega w populacji mCRPC z mutacjami genu *BRCA1/2*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDACTED], wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDACTED] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Sterne 2019,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

Higgins 2023). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane

pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 09 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 466 w Pubmed, 1284 w Embase oraz 973 w Cochrane (łącznie 2723, w tym 899 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 357 opracowań wtórnych, spośród których 17 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem w populacji docelowej raportu – u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W wyszukiwaniu odnaleziono 4 przeglądy, w których oceniano inhibitory PARP (w tym niraparyb) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu u pacjentów z mCRPC oraz 1 przegląd, w którym oceniano różne skojarzone terapie systemowe stosowane w mCRPC.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 7 przeglądów systematycznych: *Alameddine 2023*, *Antonarakis 2020*, *Bowling 2023*, *Fazekas 2023*, *Messina 2023*, *Ratta 2020* oraz *Yanagisawa 2023*.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki istotne dla niniejszego raportu przedstawiono szczegółowo w dwóch przeglądach systematycznych bez metaanalizy *Yanagisawa 2023* i *Messina 2023* oraz w dwóch przeglądach z metaanalizą: *Alameddine 2023*, *Bowling 2023*. W związku z tym szczegółową ocenę wg skali AMSTAR 2 przeprowadzono tylko dla tych przeglądów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen w przeglądach systematycznych bez metaanalizy. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Yanagisawa 2023</i>	–	–	+	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Messina 2023</i>	–	+/-	+	–	+	–	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 7. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Alameddine 2023</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Bowling 2023</i>	+/-	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych z metaanalizą otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Przeglądy *Yanagisawa 2023* i *Messina 2023* miały na celu opis skuteczności skojarzonego leczenia systemowego stosowanego u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) na podstawie opublikowanych badań RCT. Punktami końcowymi poszukiwanymi w odnalezionych badaniach było przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji choroby (klinicznej lub radiologicznej). Ogółem do przeglądu *Yanagisawa 2023* włączono 21 badań RCT. Nie przeprowadzono metaanalizy, wyniki odnalezionych badań opisano osobno w zależności od linii leczenia mCRPC (pierwszej oraz drugiej i kolejnych) oraz wcześniej stosowanych terapii (chemioterapia docetakselem, terapia inhibitorami sygnalizacji receptora androgenowego [ARSI, z ang. *androgen receptor signaling inhibitor*]). Autorzy odnaleźli 1 badanie, w którym oceniano interwencję docelową niniejszego raportu (NIR+AAP) w pierwszej linii leczenia. Ogółem w przeglądzie uwzględniono 11 badań oceniających stosowanie skojarzonej terapii systemowej w pierwszej linii leczenia mCRPC. W odnalezionych badaniach, przeprowadzonych we wcześniejszych latach oceniano docetaksel, Sipleucel-T, Ra-223, enzalutamid oraz octan abirateronu jako leczenie dodane do ADT. Wykazano istotne wydłużenie OS w porównaniu do grupy kontrolnej i w związku z tym wydano rekomendacje dopuszczające dodanie każdego z tych leków do ADT jako pierwsza linia leczenia mCRPC. W przeglądzie uwzględniono także 4 badania przeprowadzone w ostatnich latach oceniające dodanie badanej interwencji (apalutamidu, ipatasertibu, olaparybu lub niraparybu) do leczenia standardowego – abirateronu + ADT. W tych badaniach w grupie interwencji wykazano poprawę rPFS oraz brak istotnego statystycznie wpływu na OS. Jednym z wymienionych badań jest badanie *MAGNITUDE* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NIR+AAP (włączone również w niniejszym raporcie). Wyniki badania przedstawiono na podstawie doniesienia konferencyjnego *Chi 2022* (zaprezentowano wyniki analizy dla rPFS, ocenianej przez centralną zaślepioną komisję oraz wyniki

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

pierwszej analizy *interim* dla OS). W badaniu odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do radiologicznej progresji choroby w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96). Mediana rPFS wynosiła 16,5 miesięcy w grupie leczonej NIR+AAP i 13,7 miesięcy w grupie kontrolnej (AAP). W analizie OS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, HR = 0,94 (95% CI: 0,65; 1,36). Wyniki te były zgodne z innymi badaniami oceniającymi interwencje dodane do leczenia standardowego (abirateron + ADT). Należy jednak zaznaczyć, że dane w badaniu były niedojrzałe, co prawdopodobnie przyczyniło się do takiego wyniku.

Do przeglądu *Messina 2023* włączono 3 publikacje prezentujące wyniki 3 badań RCT III fazy: *PROPEL* (OLA+AAP vs PBO+AAP), *MAGNITUDE* (ocena NIR+AAP vs PBO+AAP – interwencja oceniana w niniejszym raporcie) i *TALAPRO-2* (ENZ + talazoparyb vs ENZ+PBO). Ogółem w badaniach uwzględniono 2601 chorych na mCRPC. Spośród tych trzech badań, tylko *MAGNITUDE* spełniało kryteria niniejszego raportu – oceniało poszukiwaną interwencję w populacji docelowej raportu (zostało zresztą włączone w niniejszym raporcie jako główne badanie). W badaniu *PROPEL* włączano niewyselekcjonowaną pod względem mutacji populację chorych na mCRPC, jednak po dokładnej analizie po randomizacji wykazano, że około 29% chorych w obu ramionach ma mutacje w genach HRR, w tym około 10% stanowi mutacja BRCA1/2. Wcześniejsze leczenie docetakselem było dozwolone – co jest niezgodne z kryteriami populacji docelowej niniejszego raportu (poszukiwana jest populacja, dla której chemioterapia jest niewskazana). W badaniu *TALAPRO-2* oceniana interwencja (talazoparyb) nie stanowiła komparatora uwzględnianego w niniejszym raporcie. Autorzy przeglądu przedstawili wyniki *MAGNITUDE* oddzielnie (na podstawie publikacji *Chi 2023*), a pozostałe dwa badania włączyli do metaanalizy. Podobnie jak w poprzednio opisanym przeglądzie systematycznym, wyniki badania *MAGNITUDE* wskazywały na istotną korzyść ze stosowania NIR+AAP względem PBO+AAP w zakresie oceny rPFS u chorych z mutacją BRCA1/2, HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,78). Autorzy przeglądu zaznaczają, że różnice w metodyce trzech badań, szczególnie w odniesieniu do podejścia w kwestii sekwencjonowania genomu, mogą wyjaśniać heterogeniczność obserwowaną w wynikach. *MAGNITUDE* to jedyne badanie, w którym przydział grup do badawczych zależał *a priori* od sekwencjonowania genomu pacjentów. W ramach badania *PROPEL* wstępnie zaplanowano sekwencjonowanie genomu, ale przeprowadzono je dopiero po randomizacji. Z kolei badanie *TALAPRO-2* obejmowało dwie kohorty, jedną z prospektywnym, a drugą z retrospektywnym sekwencjonowaniem genomu w celu wykrycia mutacji w genach HRR. Podsumowując, autorzy przeglądu stwierdzili, że wyniki ich analizy potwierdzają, że skojarzenie PARPi + ARSi korzystnie wpływa na wydłużenie rPFS u pacjentów z mCRPC z mutacjami genów BRCA2/1 i HRR, niezależnie od zastosowanego inhibitora PARP. Autorzy podkreślają, że jest to niezwykle istotne, ponieważ znaczącą korzyść ze stosowania monoterapii

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

inhibitorem PARP zaobserwowano jedynie w przypadku mCRPC z mutacją BRCA2/1, co podkreśla synergistyczne działanie skojarzenia PARPi + ARSI. Co więcej, przedstawione w przeglądzie *Messina 2023* dane wskazują na niewielką, ale statystycznie istotną korzyść w zakresie OS w przypadku mCRPC z mutacją w genach HRR. Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ pochodzą one jedynie z dwóch z trzech analizowanych badań, a analiza OS dla skojarzenia talazoparybu z enzalutamidem jest wciąż niedojrzała.

W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, że nie istnieją rekomendacje wskazujące na jedną terapię jako najbardziej efektywną opcję pierwszej linii leczenia mCRPC oraz nie istnieją zwalidowane czynniki predykcyjne, pozwalające dokonać wyboru odpowiedniego leku w danej sytuacji klinicznej. Jedynym czynnikiem o znaczeniu predykcyjnym dla OS stosowanym w praktyce jest obecność mutacji BRCA1/2. Wskazują także na trudności w porównaniu skuteczności poszczególnych interwencji w związku z różnicami pomiędzy oceniającymi je badaniami dotyczącymi etapu leczenia, na którym jest stosowana oceniana interwencja. Autorzy zwracają także uwagę na potrzebę uzyskania dalszych wyników pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz z badań RCT, dla których kryteria włączenia do badania odzwierciedlają aktualnie stosowane schematy leczenia.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą *Alameddine 2023* była ocena skuteczności inhibitorów PARP w porównaniu do leczenia standardowego mCRPC, obejmującego chemioterapię oraz leki hormonalne nowej generacji (abirateron, enzalutamid) u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT III fazy. Poszukiwano badań, w których ocenianą interwencją stanowił inhibitor PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z NHA stosowany w pierwszej lub kolejnej linii leczenia mCRPC, komparatorem było leczenie standardowe (NHA lub chemioterapia) +/- placebo, a do ocenianych punktów końcowych należały przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS). Do przeglądu włączono 7 badań RCT, w których oceniano niraparyb, olaparyb, weliparyb, rukaparyb lub talazoparyb. We włączonych próbach analizowaną populację stanowili pacjenci z rozpoznanym mCRPC, włączani bez względu na obecność mutacji w genach HRR lub podzieleni na grupy wyróżnione w zależności od obecności lub braku mutacji HRR, lub w zależności od obecności lub braku mutacji w poszczególnych genach HRR (najczęściej BRCA). Wśród prób włączonych do przeglądu jedno badanie spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy – badanie *MAGNITUDE*, w którym porównywano NIR + AAP vs AAP w populacji docelowej. W metaanalizie wykorzystano wyniki drugiej analizy *interim* badania *MAGNITUDE* przedstawione w publikacji *Chi 2023a*. W *MAGNITUDE* w ocenie rPFS odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby (o 45%) w grupie NIR+AAP w porównaniu do AAP, HR = 0,550 (95% CI: 0,389; 0,778), p = 0,001.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wyniki metaanalizy oceniającej PFS, przeprowadzonej na podstawie wszystkich 7 badań włączonych do przeglądu wskazywały na istotne statystycznie wydłużenie PFS podczas leczenia inhibitorami PARP w porównaniu do leczenia standardowego. Wyników nie można przełożyć wprost na wnioskowanie w ramach niniejszej analizy, ponieważ ze strony inhibitorów PARP oceniane były łącznie różne inhibitory PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z NHA stosowane w różnych liniach leczenia mCRPC. Autorzy przeprowadzili również analizę w podgrupie pacjentów bez mutacji w genach HRR, w której wykorzystano wyniki badania *MAGNITUDE* dla kohorty HRR-, które nie były ekstrahowane na potrzeby niniejszej analizy (nie była to populacja docelowa). Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez autorów przeglądu wskazywały na istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby podczas leczenia inhibitorami PARP w porównaniu do leczenia standardowego. W metaanalizie oceniającej OS nie uwzględniono wyników badania *MAGNITUDE*, ponieważ w momencie odcięcia danych (druga analiza *interim*) dane były niedojrzałe. Na podstawie 5 badań, dla których były dostępne odpowiednie wyniki, odnotowano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego podczas leczenia inhibitorami PARP w porównaniu do komparatora. Ogółem w przeglądzie odnotowano istotne wydłużenie PFS oraz OS u pacjentów z mCRPC stosujących inhibitory PARP w porównaniu do leczenia standardowego (chemioterapia, hormonoterapia). Korzystny efekt leczenia inhibitorami PARP był większy u pacjentów z obecnymi mutacjami w genach HRR, choć istotną poprawę w zakresie ocenianych punktów końcowych odnotowano także w metaanalizie przeprowadzonej u pacjentów bez mutacji HRR. Autorzy zwrócili również uwagę na zaobserwowaną w przeprowadzonych metaanalizach skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa inhibitorów PARP stosowanych w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi (AA, ENZ) oraz na szczególną korzyść ze stosowania takiego leczenia na wczesnych etapach mCRPC.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą *Bowling 2023* była ocena toksyczności hematologicznej inhibitorów PARP stosowanych u pacjentów z rakiem prostaty. Do przeglądu włączano badania RCT II lub III fazy, w których ocenianą interwencją stanowił jeden z inhibitorów PARP stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem, a komparatorem było inne leczenie mCRPC, niezawierające inhibitorów PARP. Do przeglądu włączono 8 badań RCT, do których zrekrutowano łącznie 3904 pacjentów z mCRPC. W połowie analizowanych badań ocenianą interwencją był olaparyb, dla pozostałych inhibitorów PARP uwzględnionych w analizie (niraparyb, talazoparyb, rukaparyb, weliparyb) odnaleziono po jednym badaniu. Jedno z badań klinicznych włączonych do przeglądu spełniło również kryteria włączenia do niniejszej analizy – badanie *MAGNITUDE* (główne badanie), dane zaczerpnięto z publikacji *Chi 2023*, w której przedstawiono wyniki pierwszej analizy *interim*. W badaniu *MAGNITUDE* odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

NIR+AAP w porównaniu do AAP: niedokrwistość: RR = 2,27 (95% CI: 1,67; 3,07), małopłytkowość: RR = 2,49 (95% CI: 1,49; 4,15), neutropenia: RR = 2,41 (95% CI: 1,26; 4,59). Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań włączonych do przeglądu wskazywała na istotne zwiększenie ryzyka występowania niedokrwistości, małopłytkowości oraz neutropenii podczas leczenia inhibitorami PARP w porównaniu do innych standardowych terapii mCRPC. Ponadto, w badaniu *MAGNITUDE* odnotowano również istotnie częstsze występowanie zdarzeń hematologicznych ≥ 3 stopnia podczas leczenia NIR + AAP w porównaniu do AAP; niedokrwistość: RR = 5,15 (95% CI: 2,86; 9,28), małopłytkowość: RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), neutropenia: RR = 4,64 (95% CI: 1,35; 15,93). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz również wskazywały na zwiększenie ryzyka występowania poważnych AEs hematologicznych u pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu do grupy kontrolnej, choć w ocenie neutropenii różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej (należy zwrócić uwagę na małą liczbę badań włączonych do tej analizy). Autorzy przeprowadzili również analizy w podgrupach wyróżnionych w zależności od czasu leczenia, stosowanego inhibitora PARP, leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu oraz leku stosowanego w terapii skojarzonej. Dla większości analizowanych czynników odnotowane wyniki były niespójne lub zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, choć u pacjentów leczonych niraparybem zaobserwowano najmniejsze liczbowo istotne zwiększenie ryzyka toksyczności hematologicznej (ocena na podstawie badania *MAGNITUDE*) wśród analizowanych inhibitorów PARP. Jednak autorzy zwracają uwagę na brak badań porównujących bezpośrednio pomiędzy sobą skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP. Ogółem wyniki przeglądu wskazywały na istotnie większe ryzyko występowania zdarzeń hematologicznych podczas leczenia inhibitorami PARP w porównaniu do leczenia standardowego mCRPC. W związku z tym autorzy zwrócili uwagę na konieczność wzięcia pod uwagę zarówno korzyści klinicznych (wydłużenie przeżycia u pacjentów z mCRPC), jak i profilu działań niepożądanych (toksyczność hematologiczna) podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami PARP. Jednocześnie zwrócono uwagę na konieczność przeprowadzenia analizy opartej na większej ilości danych, po opublikowaniu wyników kolejnych badań.

Celem przeglądu *Fazekas 2023* była ocena skuteczności inhibitorów PARP (w tym niraparybu), platynoterapii, kabazytakselu i terapii radioligandem celowanym na PSMA u chorych na mCRPC ze stwierdzoną mutacją BRCA. Przegląd systematyczny i metaanalizę wykonano zgodnie z rekomendacjami PRISMA i Cochrane Handbook, przegląd otrzymał numer rejestracyjny CRD42022287005 w bazie PROSPERO. Do przeglądu włączano badania oceniające odpowiedź PSA, czas do zdarzenia, PFS i OS u chorych mCRPC ze stwierdzoną mutacją BRCA leczonych wymienionymi wyżej interwencjami w monoterapii lub skojarzeniu. Wykluczano doniesienia konferencyjne, opisy przypadków i opracowania przeglądowe.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Zidentyfikowano 24 publikacje włączone do analizy ilościowej i jakościowej, lecz zaznaczono, że jedną publikację wykluczono ze względu na nakładającą się populację. W przeglądzie porównywano grupy leków względem siebie, stwierdzono podobną skuteczność terapii platynami do terapii inhibitorami PARP w zakresie uzyskania odpowiedzi PSA50, odpowiedzi biochemicznej i OS. Porównano również różne inhibitory PARP – wykazano porównywalną odpowiedź na leczenie niraparybem, rukaparybem i talazoparybem, podczas gdy chorzy leczeni olaparybem uzyskiwali wyższe częstości odpowiedzi PSA50 (zaznaczono jednak, że większość badań dla olaparybu miała charakter retrospektywny). W przeglądzie w ocenie inhibitorów PARP włączono dane opublikowane przed lutym 2022 roku, w związku z czym nie uwzględniono terapii NIR+AAP, a jedynie monoterapię niraparybem na podstawie jednoramiennego badania 2 fazy – *GALAHAD*, która nie stanowi interwencji ocenianej w niniejszym raporcie. Autorzy przeglądu w dyskusji wspominają o nowszych danych literaturowych (nie uwzględnionych w przeprowadzonym przez nich przeglądzie) sugerujących, że skojarzenie inhibitorów PARP i ARTA może mieć działanie synergistyczne, nawet u niewyselekcjonowanych molekularnie pacjentów z mCRPC. Wspomniano również o wstępnych wynikach badania *MAGNITUDE* wskazujących na korzyść w zakresie wydłużania PFS u chorych z mutacją BRCA otrzymujących skojarzenie NIR+AAP. Na etapie tworzenia opracowania dane dotyczące OS z badania *MAGNITUDE* nie były jeszcze dostępne. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, że mimo wykazania podobnej skuteczności pomiędzy różnymi inhibitorami PARP, a także między grupą inhibitorów PARP a chemioterapią platynami, konieczne jest stworzenie badań bezpośrednio porównujących te leki w populacji chorych na mCRPC z wyselekcjonowanymi molekularnie mutacjami, celem uzyskania dowodów o wyższej jakości.

Celem przeglądu *Antonarakis 2020* było opisanie roli inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego na podstawie badań klinicznych oceniających ich skuteczność i bezpieczeństwo, zidentyfikowanych w ramach przeglądu. Populacją, na którą zwrócono szczególną uwagę byli chorzy z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z obecnością mutacji w genach HRR. W przeglądzie uwzględniono jednoramienne badanie 2 fazy – *GALAHAD*, w którym badano stosowanie niraparybu w monoterapii (co nie stanowi interwencji ocenianej w niniejszym raporcie). W publikacji opisano jedno badanie oceniające NIR+AAP – *BEDIVERE*. Jest to badanie 1 fazy, jednoramienne, mające na celu ustalenie dawkowania NIR+AAP stosowanych w skojarzeniu oraz oceniające bezpieczeństwo i farmakokinetykę badanej interwencji. Do badania włączano pacjentów z mCRPC z lub bez obecności mutacji HRR, u których wystąpiła progresja choroby. Wyłączyli, aby chorzy przebyli wcześniej ≥ 1 linię chemioterapii oraz ≥ 1 linię terapii celowanej na receptor androgenowy w leczeniu raka gruczołu krokowego. W badaniu nie stwierdzono istotnej toksyczności interwencji NIR+AAP, która wymagała

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

zmniejszenia dawkowania przy stosowaniu obu leków w skojarzeniu. Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane odnotowano nudności, zaparcia, zmęczenie i bóle pleców. W ramach przeprowadzonego przeglądu autorzy odnaleźli także badania w toku, bez opublikowanych wyników, w tym badanie z randomizacją *MAGNITUDE*, w którym ocenianą interwencją był NIR+AAP. W podsumowaniu opracowania, autorzy przedstawili swoje rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów PARP. Wskazali jednocześnie, że inhibitory PARP stanowią nową grupę leków, i niewiele danych dotyczących ich stosowania zostało opublikowanych, co stanowiło ograniczenie przeprowadzonego przeglądu, w związku z czym istnieje potrzeba poszerzenia wiedzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP oraz ich miejsca w terapii raka gruczołu krokowego, do czego konieczne są dalsze wyniki badań klinicznych.

Przegląd systematyczny *Ratta 2020* miał na celu ocenę skuteczności inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC). Do przeglądu włączano badania oceniające inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu w porównaniu z leczeniem standardowym (w zależności od badania była to ADT + chemioterapia oparta na taksanach lub abirateron lub enzalutamid), w których jako punkty końcowe oceniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie lub zmianę stężenia PSA. Większość odnalezionych w wyszukiwaniu badań dotyczyła olaparybu, dla niraparybu włączono badanie *GALAHAD*. W publikacji opisano odnalezione badanie 1 fazy – *BEDIVERE* oceniające stosowanie NIR+AAP (interwencja oceniana w tym raporcie), w którym zaobserwowano brak znaczących interakcji pomiędzy stosowanymi w skojarzeniu NIR oraz AAP oraz ekspozycję na oba leki porównywalną do stosowania ich w monoterapii. W przeglądzie zidentyfikowano także badanie *MAGNITUDE*, będące w toku w momencie tworzenia tego opracowania. W podsumowaniu autorzy przeglądu przedyskutowali zmieniającą się rolę inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego i zwrócili uwagę na dostępne dane wskazujące na ich skuteczność (w badaniach zaobserwowano skuteczność olaparybu u pacjentów z mutacjami HRR oraz rukaparybu – u chorych z obecnością mutacji BRCA). Jednocześnie zwrócili uwagę na małą ilość dostępnych opublikowanych danych, ograniczającą możliwości wyciągania wniosków dotyczących stosowania inhibitorów PARP na ich podstawie i wskazali na kierunki przyszłych badań pozwalających znaleźć odpowiednie miejsce tej grupy leków w terapii raka gruczołu krokowego.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie niraparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu chorych na mCRPC.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Yanagisawa 2023</p> <p>Celem przeglądu jest opis skuteczności nowych opcji skojarzonego leczenia systemowego stosowanego u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: część autorów zadeklarowała możliwy konflikt interesów, pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed/Medline</p> <p>Przeszukano abstrakty konferencyjne, przeszukano clinicaltrials.gov.</p> <p>Podano słowa kluczowe.</p> <p>Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: mCRPC Oceniana interwencja: skojarzone leczenie systemowe Punkty końcowe: OS, PFS Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>21 badań RCT, w tym badanie <i>MAGNITUDE</i> oceniające NIR+AAP vs AAP</p>	<p>Pierwsza linia leczenia mCRPC</p> <p>Badanie <i>MAGNITUDE</i> – NIR+AAP vs AAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: mediana – brak danych; HR = 0.94 (95% CI: 0.65; 1.36) rPFS: mediana 16,5 mies. vs 13,7 mies.; HR = 0.73 (95% CI: 0.56; 0.96) bezpieczeństwo: AEs – brak danych, SAEs (stopnia ≥ 3): 142 (67%) vs 98 (46%) <p>Badanie <i>PREVAIL</i>: enzalutamid vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: mediana: 32,4 mies. vs 30,2 mies., HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84) rPFS: mediana: NO vs 3,9, HR = 0,19 (95% CI: 0,15-; 0,23) Bezpieczeństwo: AEs: 844 (96,8%) vs 787 (93,1%); SAEs (stopnia ≥ 3) 374 (43%) vs 313 (37%) <p>Badanie <i>COU-AA-302</i>: abirateron vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: mediana 34,7 mies. vs 30,3 mies., HR = 0.81 (95% CI: 0.70; 0.93) rPFS: mediana 16,5 mies. vs 8,3 mies., HR = 0,53 (95% CI: 0,45;0,62) Bezpieczeństwo: AEs: 537 (99,1%) vs 524 (97,0%), SAEs (≥ 3 stopnia) 258 (48%) vs 225 (42%) <p>Druga i kolejne linie leczenia:</p>	<p>W pierwszej linii leczenia: dołączenie apalutamidu, ipatasertibu, olaparybu lub niraparybu do abirateronu wydłużyło rPFS, ale nie wpływało na istotne wydłużenie OS.</p> <p>Dla drugiej i kolejnych linii leczenia olaparyb wydłuża OS u pacjentów z ≥ 1 mutacją BRCA1, BRCA2 lub ATM w porównaniu do leczenia celowanego na AR.</p> <p>W trzeciej linii leczenia leczenie celowane na PSMA wydłuża OS w porównaniu do SOC, a przy porównaniu do kabazytakselu wydłuża także PFS.</p> <p>Brak danych na skuteczność terapii inhibitorów punktów kontrolnych w mCRPC.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Badanie <i>AFFIRM</i>: enzalutamid vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: mediana 18,4 mies. vs 13,6 mies., HR = 0,63 (95% CI: 0,53; 0,75) rPFS: mediana 8,3 mies. vs 2,9 mies., HR = 0.40 (95% CI: 0.35; 0.47) Bezpieczeństwo: AEs: 785 (98,1%) vs 390 (97,7%), SAEs (≥ 3 stopnia) 362 (45%) vs 212 (53%) <p>Badanie <i>COU-AA-301</i>: abirateron vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: mediana 15,8 mies. vs 11,2 mies., HR = 0.74 (95% CI: 0.64; 0.86) rPFS: mediana 5,6 mies. vs 3,6 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,58;0.76) Bezpieczeństwo: AEs: zmęczenie: 346 (44%) vs 169 (43%), obrzęki: 241 (31%) vs 88 (22%); SAEs (≥ 3 stopnia) zmęczenie: 66 (8,3%) vs 39 (9,9%), obrzęki: 241¹ (2,3%) vs 4 (1,0%) 	
<p>Messina 2023</p> <p>Celem przeglądu jest opis skuteczności skojarzonego leczenia inhibitorami PARP z ARSI stosowanego u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: część autorów zadeklarowała możliwy konflikt interesów, <u>Źródło finansowania</u>: podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy*</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, EMBASE, SCOPUS, Cochrane Library.</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych.</p>	3 badania RCT, w tym badanie <i>MAGNITUDE</i> oceniające NIR+AAP vs AAP	<p>Pierwsza linia leczenia mCRPC, z mutacją HRR</p> <p>Badanie <i>MAGNITUDE</i> – NIR+AAP vs AAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> rPFS: mediana 16,5 mies. vs 13,7 mies.; HR = 0.73 (95% CI: 0.56; 0.96) bezpieczeństwo: TEAEs (stopnia 3-4): 67% vs 46%, najczęstsze AEs: niedokrwistość: 30% vs 7,6%, nadciśnienie tętnicze: 15% vs 13%, trombocytopenia: 6,6% vs 2,4% <p>Pierwsza linia leczenia mCRPC, z mutacją BRCA1/2</p> <p>Badanie <i>MAGNITUDE</i> – NIR+AAP vs AAP:</p>	<p>Autorzy przeglądu stwierdzili, że wyniki ich analizy potwierdzają, że skojarzenie PARPi + ARSI korzystnie wpływa na wydłużenie rPFS u pacjentów z mCRPC z mutacjami genów BRCA2/1 i HRR, niezależnie od zastosowanego inhibitora PARP. Podkreślają, że jest to niezwykle istotne, ponieważ znaczącą korzyść ze stosowania monoterapii inhibitorem PARP zaobserwowano jedynie</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>Przeszukiwano abstrakty konferencyjne, przeszukano referencje odnalezionych badań..</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: mCRPC Oceniana interwencja: skojarzone leczenie inhibitorami PARP i ARSI Punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź na leczenie Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> rPFS: mediana 19,5 mies. vs 10,9 mies.; HR = 0.55 (95% CI: 0.39; 0.78) 	<p>w przypadku mCRPC z mutacją BRCA2/1, co podkreśla synergistyczne działanie skojarzenia PARPi + ARSI. Autorzy PS konkludują, że przedstawione dane wskazują na niewielką, ale statystycznie istotną korzyść w zakresie OS w przypadku mCRPC z mutacją w genach HRR. Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ pochodzą one jedynie z dwóch z trzech analizowanych badań, a analiza OS dla skojarzenia talazoparybu z enzalutamidem jest wciąż niedojrzała.</p>
<p>Alameddine 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą jest porównanie skuteczności inhibitorów PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z NHA z leczeniem standardowym u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, <u>Źródło finansowania</u>: podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, Scopus, NCT, PubMed</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe, nie przedstawiono szczegółowo strategii wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: mCRPC Oceniana interwencja: inhibitory PARP (niraparyb, olaparyb, weliparyb, rukaparyb, talazoparyb) w 	<p>7 badań RCT, w tym badanie <i>MAGNITUDE</i> oceniające NIR+AAP vs AAP</p>	<p>Badanie <i>MAGNITUDE</i> – NIR+AAP vs AAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> rPFS: HR = 0,550 (95% CI: 0,389; 0,778), Z = -3,381, p = 0,001 	<p>Autorzy odnotowali istotne wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do progresji choroby (PFS) u pacjentów z mCRPC stosujących inhibitory PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z NHA w porównaniu do leczenia standardowego CRPC (chemioterapia, hormonoterapia) +/- placebo.</p> <p>Korzystny efekt leczenia inhibitorami PARP był większy u pacjentów z obecnymi mutacjami w genach HRR, choć</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>monoterapii lub w skojarzeniu z NHA (AAP, ENZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe: OS, PFS • Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>			<p>istotną poprawę w zakresie ocenianych punktów końcowych odnotowano także u pacjentów bez mutacji HRR.</p> <p>Autorzy wskazali na skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa PARPi stosowanych w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi (AA, ENZ) oraz na szczególną korzyść ze stosowania takiego leczenia na wczesnych etapach mCRPC.</p>
<p>Bowling 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena toksyczności hematologicznej inhibitorów PARP stosowanych u pacjentów z rakiem prostaty na podstawie badań RCT.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, <u>Źródło finansowania</u>: podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, Scopus, NCT, PubMed</p> <p>Przeszukano PubMed, Embase, Ovid All EBM Reviews (Cochrane)</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend. Zastosowano ograniczenia językowe.</p> <p>Przeszukano referencje odnalezionych publikacji, przeszukano ręcznie wyszukiwarki internetowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana populacja: rak prostaty 	<p>8 badań RCT, w tym badanie <i>MAGNITUDE</i> oceniające NIR+AAP vs AAP</p>	<p>Wyniki badania <i>MAGNITUDE</i> wykorzystane w metaanalizie włączonych badań:</p> <p>Badanie <i>MAGNITUDE</i>, NIR + AAP vs AAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość bez względu na stopień nasilenia: 98/212 vs 43/211, RR = 2,27 (95% CI: 1,67; 3,07) • Niedokrwistość ≥ 3 stopnia: 63/212 vs 16/211, RR = 3,92 (95% CI: 2,34; 6,56) • Małopłytkowość bez względu na stopień nasilenia: 45/212 vs 18/211, RR = 2,49 (95% CI: 1,49; 4,15) • Małopłytkowość ≥ 3 stopnia: 14/212 vs 5/211, RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60) • Neutropenia bez względu na stopień nasilenia: 29/212 vs 12/211, RR = 2,41 (95% CI: 1,26; 4,59) 	<p>Inhibitory PARP prostaty zwiększają ryzyko występowania niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii w porównaniu do leczenia standardowego u pacjentów z rakiem prostaty.</p> <p>Nie istnieją bezpośrednie porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów PARP pomiędzy sobą, w przeprowadzonej analizie odnotowano, że niraparyb wiązał się z najmniejszym istotnym statystycznie wzrostem ryzyka AEs hematologicznych</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> Oceniana interwencja: inhibitory PARP Punkty końcowe: toksyczność hematologiczna Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia ≥ 3 stopnia: 14/212 vs 3/211, RR = 4,64 (95% CI: 1,35; 15,93) <p>Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stosowanego inhibitora PARP[^]</p> <p>NIR vs kontrola (na podstawie badania <i>MAGNITUDE</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Niedokrwistość bez względu na stopień nasilenia: RR = 2,27 (95% CI: 1,67; 3,07), p < 0,0001 Niedokrwistość ≥ 3 stopnia: RR = 5,15 (95% CI: 2,86; 9,28), p < 0,00001 Małopłytkowość bez względu na stopień nasilenia: RR = 2,49 (95% CI: 1,49; 4,15), p = 0,0005 Małopłytkowość ≥ 3 stopnia: RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), p = 0,05 Neutropenia bez względu na stopień nasilenia: RR = 2,41 (95% CI: 1,26; 4,59), p = 0,008 Neutropenia ≥ 3 stopnia: RR = 4,64 (95% CI: 1,35; 15,93), p = 0,01 	spośród ocenianych inhibitorów PARP.

¹ Wartość podana w przeglądzie systematycznym, nie zgadza się z wartością podaną w publikacji źródłowej, która wynosi 18;

* w przeglądzie wykonano metaanalizę dwóch z trzech włączonych badań, jednak dotyczyła ona badań nie spełniających kryteriów selekcji zastosowanych w niniejszym raporcie, więc przegląd potraktowano jako opracowanie bez metaanalizy;

[^] jedynym badaniem włączonym do przeglądu, w którym ocenianym inhibitorem PARP był niraparyb było badanie *MAGNITUDE*.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 09 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 466 w Pubmed, 1284 w Embase oraz 973 w Cochrane (łącznie 2723). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 899.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1824) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1738 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 42;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 53;
- brak odpowiednich komparatorów: 50;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 331.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (25), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (880) oraz opracowania wtórne (357). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (86) rekordy, spośród których 61 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

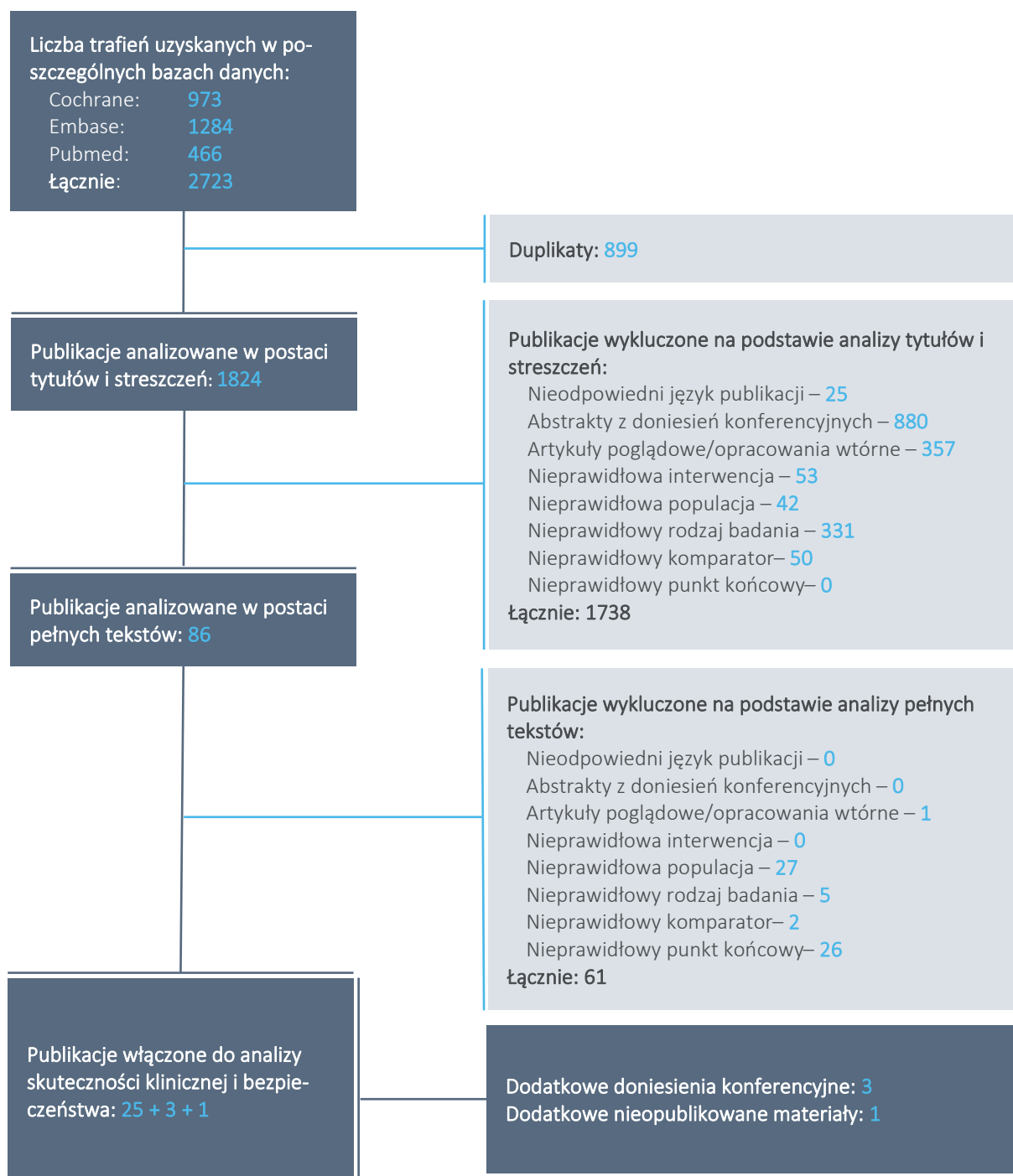
- nieodpowiednia metodyka badania: 5;
- opracowanie wtórne: 1;
- nieodpowiednia populacja: 27;
- nieodpowiedni komparator: 2;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 26.

Dodatkowo, włączono materiały dostarczone przed Podmiot Odpowiedzialny (CSR dla badania *MAGNITUDE*). Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 3 abstrakty (*Chi 2022*, *Chi 2023b* – abstrakt i prezentacja, *Chi 2023c*). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 25 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 2 pozycje dodatkowe (abstraktów i inne publikacje):

- badanie *MAGNITUDE* [NCT03748641] – porównanie NIR+AAP vs PBO+AAP: publikacje *Chi 2023*, *Chi 2023a*, dodatkowe materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny (CSR), doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* (abstrakt i prezentacja), *Chi 2023c*;
- badanie *COU-AA-302* [NCT00887198] – publikacje *Basch 2013*, *Cella 2016*, *Morris 2015*, *Ryan 2013*, *Ryan 2015*, *Smith 2015*, *Rathkopf 2014*, *Teply 2019*;
- badanie *COU-AA-302 Asia* [NCT01591122] – publikacja *Ye 2017*;
- badanie *HEAT* [CTR: 2017-000099-27] – publikacje *Ternov 2019*, *Ternov 2022*;
- badanie *Khalaf 2019* – publikacje *Khalaf 2019*, *Khalaf 2019a*;
- badanie *PREVAIL* [NCT01212991] – publikacje *Armstrong 2020*, *Beer 2014*, *Beer 2017*, *Kim 2017*, *Loriot 2015*, *Rathkopf 2018*;
- badanie *PREVAIL Asia* [NCT01212991] – publikacja *Pu 2022*;
- badanie *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020*, *Hussain 2020*, *Thiery-Vuillemin 2022*.

Wykres 4. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Niraparyb + AAP vs AAP – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *MAGNITUDE* to międzynarodowa (w tym kilka ośrodków z Polski), wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Głównym celem badania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia niraparybem + octanem abirateronu + prednizonem (NIR+AAP) w porównaniu do placebo + octanu abirateronu + prednizonu (PBO+AAP) chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Populację docelową raportu stanowili dorośli chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i z mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalnymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. W badaniu *MAGNITUDE* w ramach kohorty 1 włączono chorych z mutacjami genów HRR (N = 423), natomiast pacjenci z mutacją genu *BRCA1/2* stanowili część kohorty HRR+: 225 pacjentów (53,2%). Należy jednak zaznaczyć, że obecność mutacji *BRCA1/2* stanowiła czynnik stratyfikacji i była uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie u pacjentów *BRCA1/2*, dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+.

Badanie było finansowane przez firmę *Janssen Research & Development*.

Szczegóły dotyczące metodyki badania *MAGNITUDE* zawiera poniższa tabela.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania *MAGNITUDE*, schemat NIR+AAP vs PBO+AAP.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>MAGNITUDE</i> NCT03748641	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Dla daty odcięcia 08.10.2021: HRR+: me- diana 18,6 mies., BRCA1/2: 16,7 mies. ^	Tak	NIR+AAP: 212 PBO+AAP: 211	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT HRQoL: ITT	318 ośrodków w 28 kra- jach, w tym 9 ośrodków w Polsce	<i>Janssen Re- search & Develop- ment, LLC</i>
^ w momencie drugiej analizy <i>interim</i> (odcięcie danych: 17.06.2022) mediana okresu obserwacji wyniosła 26,8 miesiące w kohorcie HRR+ i 24,8 mies. w podgrupie <i>BRCA1/2</i> ; natomiast w momencie analizy końcowej (odcięcie danych; 15.05.2023) mediana okresu obserwacji wyniosła 35,9 miesiące w podgrupie <i>BRCA1/2</i> ;								
ITT populacja pacjentów poddanych randomizacji (z ang. <i>intention to treat</i>);								
mITT zmodyfikowana populacja ITT – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku (z ang. <i>modified intention to treat</i>).								

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS), a kluczowymi drugorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), ocena jakości życia pacjentów (HRQoL) oraz bezpieczeństwo. Definicje punktów końcowych szczegółowo przedstawiono w rozdziale opisującym wyniki analizy skuteczności.

Badanie *MAGNITUDE* składało się z 5 faz: wstępnej selekcji (*prescreening*), skryningu, okresu leczenia, okresu obserwacji oraz przedłużonej obserwacji. Celem wstępnej selekcji było stwierdzenie obecności lub braku mutacji genu HRR. Szczegółowej oceny klinicznej oraz analizy kryteriów włączenia pacjentów do badania dokonywano w czasie skryningu. Po zakończeniu leczenia, w okresie obserwacji monitorowano stan pacjenta co 3 miesiące przez 60 miesięcy lub do zgonu pacjenta, utraty z obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania. Jeśli pacjent zakończył fazę leczenia z powodu innego niż radiograficzna progresja choroby (PD), wymagane było wykonywanie co 3 miesiące TK lub MRI oraz scyntygrafii kości (^{99m}Tc) do czasu wystąpienia radiograficznej progresji choroby lub do rozpoczęcia następnej terapii przeciwnowotworowej. W przypadku zakończenia leczenia spowodowanego wystąpieniem radiograficznej PD, nie było konieczne wykonywanie wymienionych badań obrazowych. W okresie obserwacji zbierano informacje dotyczące przeżycia, stosowanych terapii przeciwnowotworowych, dane dotyczące drugorzędownych punktów końcowych (w szczególności bezpieczeństwa). W fazie przedłużonej obserwacji pacjenci z grupy NIR+AAP mogli nadal otrzymywać leczenie, a monitorowanie pacjentów odbywało się zgodnie z lokalnymi standardami. Zbierano jedynie dane dotyczące występujących działań niepożądanych (AEs).

W protokole badania dopuszczano *cross-over* – możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy placebo na leczenie niraparybem oraz AAP. Polegało to na zniesieniu zaślepienia i oznaczało przejście pacjenta do fazy przedłużonej obserwacji. Konieczne było spełnienie przez pacjenta wymagań: kontynuowanie udziału w badaniu w momencie zmiany, dostarczenie pisemnej zgody, prawidłowa czynność narządów wewnętrznych zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi, status ECOG równy 0-1.

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), dotychczas nieleczonym systemowo na etapie mCRPC, z wyjątkiem terapii deprivacji androgenów (ADT) lub ograniczonej (≤ 4 miesięcy) ekspozycji na octan abirateronu + prednizon (AAP). Zgodnie z protokołem, do badania włączono dwie kohorty pacjentów. Do kohorty 1 włączono pacjentów z obecnością mutacji w genie HRR (kohorta HRR+). Wymagano potwierdzenia mutacji w próbce krwi lub próbce tkanki guza za pomocą odpowiednich testów, wskazanych przez sponsora. Panel genów HRR,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

badanych przy kwalifikowaniu pacjenta obejmował: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2. Obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, czyli populacja docelowa w tym raporcie, została zaplanowana jako czynnik stratyfikacyjny, uwzględniony podczas randomizacji. Do kohorty 2 (HRR-) włączano pacjentów bez obecności mutacji w genie HRR. W celu potwierdzenia ujemnego statusu mutacji w genie HRR u pacjentów prospektywnie badano osocze, tkankę i/lub ślinę/krew. Ta populacja nie stanowi grupy docelowej w tym raporcie, dlatego w dalszej części prezentowane będą dane i wyniki tylko dla kohorty 1 (HRR+), w tym z obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2 (somaticznej lub germlinalnej).

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) schematu NIR+AAP nad stosowaniem PBO+AAP. Zakładano, że leczenie NIR+AAP zapewni istotne wydłużenie czasu do radiograficznej progresji choroby (rPFS) w porównaniu z PBO+AAP. W ramach analizy skuteczności zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy (rPFS) w podgrupie z mutacją BRCA1/2. Dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę rPFS w całej kohorcie 1 HRR+. Następnie analizowano drugorzędowe punkty końcowe w całej populacji oraz we wcześniej ustalonych podgrupach. Na podstawie przyjętych założeń, oszacowano wielkość populacji dla kohorty 1 na 400 pacjentów. Zaplanowano, aby chorzy z mutacją BRCA 1 lub 2 stanowili $\geq 50\%$ populacji kohorty 1. Dokładny opis metod statystycznych wykorzystanych do obliczeń przedstawiono w rozdziale opisującym wyniki analizy skuteczności.

Dane i wyniki badania *MAGNITUDE* prezentowane w raporcie pochodzą z kilku źródeł – informacje o nich podano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Źródła danych prezentujące wyniki badania *MAGNITUDE* uwzględnione w raporcie, schemat NIR+AAP vs PBO+AAP.

Źródła	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	Dane
Publikacja <i>Chi 2023</i> (+ suplement i protokół)	08.10.2021	18,6 mies. (zakres: 0,3-29,0) w kohorcie HRR+;	Końcowa analiza dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) dla kohorty 1, wcześniej zaplanowana pierwsza analiza <i>interim</i> (IA1) dla drugorzędowych punktów końcowych w kohorcie 1; analiza bezpieczeństwa: AEs raportowane u >10% pacjentów, ogólne kategorie AEs
Doniesienie konferencyjne <i>Chi 2022</i>		16,7 mies. w podgrupie BRCA1/2	Analiza bezpieczeństwa: AESI, ogólne kategorie AEs
MAGNITUDE CSR IA1			Wyniki oceny jakości życia; dodatkowe dane do poszczególnych punktów końcowych (np. przedziały ufności dla median)
Publikacja <i>Chi 2023a</i>	17.06.2022		Uaktualnione wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dodatkowe 8,1 mies. obserwacji, druga analiza <i>interim</i> (IA2) dla drugorzędowych punktów końcowych w

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Źródła	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	Dane
MAGNITUDE CSR IA2		26,8 mies. (zakres: 0,3-37,1) w kohorcie HRR+, 24,8 mies. (zakres: 0,5-36,8) w podgrupie BRCA1/2	kohorcie 1; analiza bezpieczeństwa: AEs raportowane u >10% pacjentów, ogólne kategorie AEs Wyniki oceny jakości życia; dodatkowe dane do poszczególnych punktów końcowych (np. przedziały ufności dla median)
Doniesienie konferencyjne <i>Chi 2023b</i> (abstrakt i prezentacja)	15.05.2023	35,9 mies. w podgrupie BRCA1/2	Końcowa analiza – aktualizacja wyników OS, oraz pozostałych punktów końcowych
Doniesienie konferencyjne <i>Chi 2023c</i>			
MAGNITUDE CSR FA			

Randomizacja przeprowadzona była metodą blokową, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych (IWRS). Pacjentów randomizowano do grup NIR+AAP oraz PBO+AAP w stosunku 1:1, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR], tj. enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie), stosowanie AAP (tak vs nie) oraz status określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR).

Leczenie przydzielone w drodze randomizacji kontynuowano do czasu potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia badania (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie: badaczy oraz pacjentów. Indywidualnie przypisany pacjentowi w czasie randomizacji numer identyfikacyjny nie był udostępniany badaczowi do czasu zakończenia badania. Możliwość zniesienia zaślepienia istniała w przypadku ukończenia badania – wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, decyzji sponsora lub sytuacji nagłych.

Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* (protokół badania).

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>MAGNITUDE</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa do grup NIR+AAP i PBO+AAP w stosunku 1:1, centralna za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ Wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach, (tak vs nie)	Zaślepienie: tak, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.	Tak, przedstawiono w tabeli

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze stosowanie leczenia, celowanego na receptor androgenowy [AR], tj. enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie) ▪ Wcześniejsze stosowanie AAP (tak vs nie) ▪ Status określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR) 		

Skryningowi poddano 946 pacjentów, spośród których 756 włączono do badania. W kohorcie 1 (HRR+) randomizacji poddano 423 pacjentów (100%, populacja ITT) i w jej wyniku do grup NIR+AAP i PBO+AAP włączono odpowiednio 212 oraz 211 chorych. W procesie randomizacji jako czynnik stratyfikacyjny uwzględniono obecność mutacji BRCA1/2 (tak vs nie). Do grupy BRCA1/2 (populacja docelowa raportu) randomizowano 225 pacjentów a do grupy chorych z pozostałymi mutacjami HRR – 198 osób.

W podgrupie BRCA1/2 liczebność grup NIR+AAP vs PBO+AAP wynosiła odpowiednio 113 vs 112 pacjentów. Dla daty odcięcia 17.06.2022 (IA2) leczenie zakończyło 66 chorych (58,4%) z grupy NIR+AAP, w tym 47 pacjentów (41,6%) zakończyło leczenie z powodu progresji choroby i 14 (12,4%) – z powodu AEs. W grupie kontrolnej 83 pacjentów (74,1%) zakończyło leczenie, a najczęstszą przyczynę stanowiła progresja choroby (76 pacjentów, 67,9%). W momencie daty odcięcia leczenie kontynuowało 47 pacjentów (41,6%) w grupie NIR+AAP oraz 29 pacjentów (25,9%) w grupie PBO+AAP. W momencie odcięcia danych dla analizy końcowej (15.05.2023) 53,1% chorych w grupie NIR+AAP i 78,8% w grupie PB+AAP zakończyło leczenie z powodu progresji choroby.

Szczegółowe dane dotyczące przeływu pacjentów w podgrupie BRCA1/2, czyli w populacji docelowej raportu, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeływ pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* – podgrupa BRCA1/2 (*Chi 2023a*).

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Ramy czasowe badania	Data odcięcia danych: 17.06.2022	
Preskryning	3281 [wykluczenie n=2335]*	
Skryning	946 [wykluczenie n=181]	
Randomizacja do kohorty HRR+	423	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podgrupa BRCA1/2: N = 225 (53,2%) ▪ inne mutacje HRR: N = 198 (46,8%) 	
Randomizacja do podgrupy BRCA1/2	113 (100%)	112 (100%)
Zakończenie leczenia, odcięcie danych (IA2): 17.06.2022	66 (58,4%)	83 (74,1%)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
- PD	47 (41,6%)	76 (67,9%)
- AEs (związane z COVID-19)	14 (12,4%) 5 (4,4%)	4 (3,6%) 0 (0,0%)
- decyzja pacjenta	4 (3,5%)	2 (1,8%)
- decyzja badającego	0 (0,0%)	1 (0,9%)
- inne	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Kontynuacja badania, odcięcie danych (IA2): 17.06.2022 [<i>Chi 2023a</i>]	47 (41,6%)	29 (25,9%)
Analiza skuteczności	113 (100%)	112 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	113 (100%)	112 (100%)

* w publikacji *Chi 2023* podano, że preskryningowi poddano 3283 osób, a wykluczono 2337.

Liczebność grup (NIR+AAP vs PBO+AAP) w całej kohorcie HRR+ wynosiła odpowiednio 212 vs 211. W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT). Z kolei analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji chorych poddanych leczeniu (mITT). Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia i populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

W analizie przedstawionej w publikacji *Chi 2023* (data odcięcia danych: 08.10.2021, IA1) mediana czasu leczenia wynosiła 13,8 (zakres: 0–29,0) miesięcy dla grupy NIR+AAP i 12,1 (zakres: 0–29,0) miesięcy dla grupy PBO+AAP. 115 (54,2%) pacjentów w grupie NIR+AAP oraz 88 (41,7%) pacjentów w grupie PBO+AAP kontynuowało leczenie. Wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, częściej w grupie PBO+AAP (51,2%) niż w grupie NIR+AAP (34,0%). W momencie odcięcia danych mała liczba pacjentów została utracona z obserwacji (*lost to follow-up*), 3 pacjentów (1,4%) w grupie NIR+AAP oraz 4 pacjentów (1,8%) w grupie PBO+AAP. W danym momencie odcięcia danych leczenie kontynuowało 54,2% pacjentów w grupie NIR+AAP i 41,7% z grupy kontrolnej. Dla daty odcięcia danych: 17.06.2022 (druga analiza *interim*) mediana czasu leczenia była równa 17,9 miesięcy dla grupy NIR+AAP oraz 15,2 miesięcy dla grupy PBO+AAP. Leczenie w badaniu kontynuowało 74 pacjentów (34,9%) z grupy interwencji oraz 57 pacjentów (27,0%) z grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* zawiera tabela poniżej.

Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* – kohorta HRR+ (*Chi 2023*).

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Ramy czasowe badania	Data odcięcia danych: 08.10.2021	
Preskryning	3283 [wykluczenie n=2337]*	
Skryning	946 [wykluczenie n=181]	
Randomizacja do kohorty HRR+	423 [^] [w tym podgrupa BRCA1/2 N=225]	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podgrupa BRCA1/2: N = 225 (53,2%) ▪ inne mutacje HRR: N = 198 (46,8%) 	
	212 (100%)	211 (100%)
Otrzymanie leczenia	212 (100%)	211 (100%)
Kontynuacja badania, odcięcie danych: 08.10.2021 [<i>Chi 2023</i>]	115 (54,2%)	88 (41,7%)
Zakończenie leczenia, odcięcie danych (IA1): 08.10.2021 [<i>Chi 2023</i>]	97 (45,8%)	123 (58,3%)
- PD	72 (34,0%)	108 (51,2%)
- AEs	19 (9,0%)	8 (3,8%)
(związane z COVID-19)	7 (3,3%)	7 (3,3%)
- decyzja pacjenta	6 (2,8%)	5 (2,4%)
- decyzja badającego	0	2 (0,9%)
Kontynuacja badania, odcięcie danych (IA2): 17.06.2022 [<i>Chi 2023a</i>]	74 (34,9%)	57 (27,0%)*
Analiza skuteczności	212 (100%)	211 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	212 (100%)	211 (100%)
Analiza HRQoL	212 (100%)	211 (100%)

[^] N=247 chorych włączono do kohorty HRR– nie stanowiącej populacji ocenianej w niniejszym raporcie;

* w publikacji *Chi 2023a* podano, że preskryningowi poddano 3281 osób, a wykluczono 2335.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *MAGNITUDE* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *MAGNITUDE* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
rPFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji w badaniu *MAGNITUDE* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 1:1 do grup NIR+AAP i PBO+AAP z użyciem metody blokowej, ze stratyfikacją ze względu na: wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR], tj. enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie), stosowanie AAP (tak vs nie) oraz status określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR). Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu internetowego. Charakterystyka populacji w większości była dobrze zbalansowana między grupami. Jednak w grupie NIR+AAP vs PBO+AAP było więcej starszych pacjentów (≥ 75 lat) – 29,7% vs 23,2%, więcej osób z chorobą w stadium M1 (59,9% vs 50,2%), więcej osób z ECOG 1 (38,7% vs 30,8%), więcej osób z obecnymi przerzutami do narządów wewnętrznych (24,1% vs 18,5%) oraz z przerzutami do kości (86,3% vs 80,6%).

Dla punktu odcięcia danych 08.10.2021 znaczące odstępstwa od zaplanowanych interwencji odnotowano u 16 pacjentów (3,8%) – 6 (2,8%) pacjentów w grupie NIR+AAP oraz 10 (4,7%) pacjentów w grupie PBO+AAP. Najczęstszymi odstępstwami od protokołu badania były: włączenie do badania pomimo niespełnienia kryteriów selekcji oraz stosowanie leków niedozwolonych w trakcie badania. U żadnego pacjenta nie doszło do zakończenia leczenia z powodu odstępstw od protokołu badania (dane z CSR, dla IA1). W związku z tym ryzyko błędu z powodu odstępstw od zaplanowanych interwencji zostało ocenione na niskie. Autorzy zwrócili również uwagę, że w chwili drugiej analizy *interim* (odcięcie danych 17.06.2022) poważne zaburzenia (*major disruption*) w Rosji i Ukrainie trwały przez około 4 miesiące. 24 marca 2022 oszacowano ryzyko wpływu sytuacji geopolitycznej na moc badania, integralność badania i działanie. Wyniki oceny wpływu badania wykazały, że poważne zakłócenie prawdopodobnie nie wpłynie ani nie będzie miało poważnych konsekwencji dla tych 3 czynników. W odpowiedzi na poważne zakłócenia opracowano i wdrożono środki awaryjne specyficzne dla protokołu, aby zapewnić bezpieczeństwo uczestników badania, zachować zgodność z GCP i zminimalizować ryzyko dla integralności badania (1 czerwca 2022 r. opublikowano załącznik do protokołu klinicznego dotyczący postępowania w przypadku poważnych zakłóceń). W badaniu zidentyfikowano minimalne zakłócenia w kompletności i jakości danych związane z głównymi zakłóceniami, a poważne zakłócenia miały bardzo niewielki wpływ na ogólną integralność danych w tym badaniu (dane z CSR, dla IA2).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

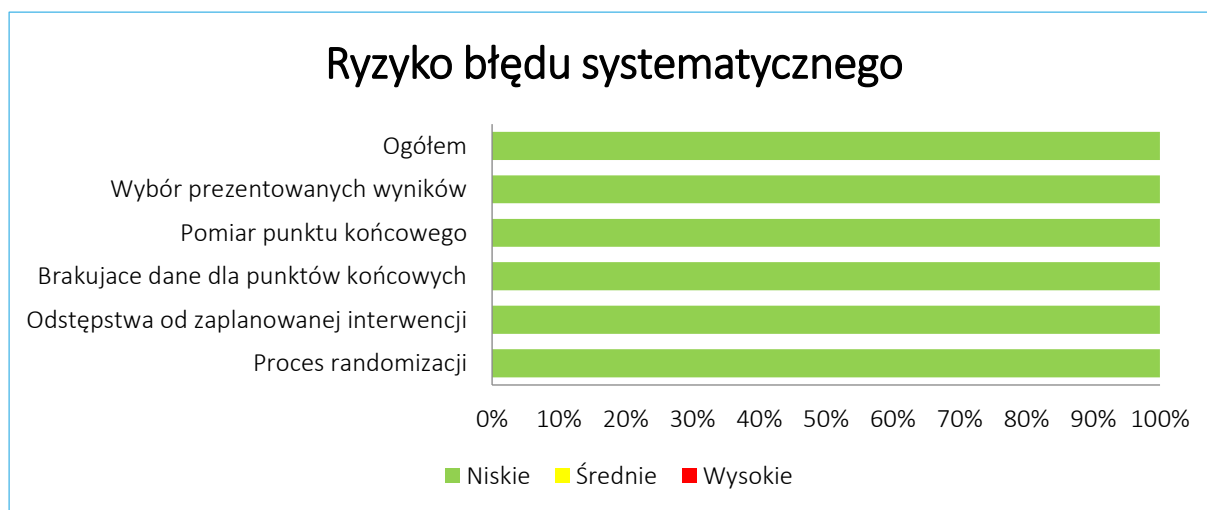
w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W badaniu mała liczba pacjentów została utracona z obserwacji (*lost to follow-up*) – 3 pacjentów (1,4%) w grupie NIR+AAP oraz 4 pacjentów (1,8%) i w związku z tym ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego oceniono jako niskie.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, jak ocena jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy (rPFS) oraz niektóre drugorzędowe punkty końcowe (OS, ORR) były oceniane przez niezależną, centralną komisję wg określonych kryteriów.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *MAGNITUDE*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *MAGNITUDE* włączano dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego (uwidocznienie zmian przerzutowych w TK lub MRI lub w badaniu scyntygraficznym kości), opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (kastracyjne stężenie testosteronu przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną), w stadium sprawności ECOG 0-1. Chorzy nie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

mogli wcześniej otrzymywać inhibitorów PARP, leczenie systemowe (hormonoterapia nowej generacji, np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid, a także docetaksel) było zakazane na etapie mCRPC, z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia abirateronem (do 4 miesięcy przed randomizacją na etapie mCRPC, pod warunkiem braku cech progresji PSA na tym leczeniu u pacjentów otrzymujących AAP powyżej 2 miesięcy). Wcześniejsze leczenie systemowe przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka (mCSPC) lub opornego na kastrację, bez przerzutów (nmCRPC) było dozwolone. Stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC stanowiło kryterium wykluczające.

Do kohorty 1, analizowanej w niniejszym raporcie, włączano pacjentów z potwierdzonym (próbka krwi obwodowej lub tkanki guza) dodatnim statusem mutacji genu HRR [HRR+]. Wyróżniono także wyniki w podgrupie z somatyczną lub germinálną mutacją BRCA1/2, co zaplanowano w protokole badania.

Wymagano, aby chorzy, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej, w trakcie badania kontynuowali stosowanie GnRHa, aby utrzymać stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl. Z badania wykluczano chorych z obecnymi objawowymi przerzutami do mózgu.

Ponadto pacjenci nie mogli mieć alergii lub nadwrażliwości, ani przeciwwskazań do stosowania leków wchodzących w skład schematów terapii stosowanych w ramach badania – dotyczyło to również którejkolwiek ze składników leków. Z badania wykluczano osoby z innymi istotnymi klinicznie chorobami towarzyszącymi, co zostało szczegółowo wymienione poniżej w tabeli.

Pacjenci aktywni seksualnie musieli zobowiązać się do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu, nie mogli również oddawać nasienia w tym czasie.

Poniżej przedstawiono dokładne kryteria selekcji zastosowane w badaniu *MAGNITUDE*.

Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *MAGNITUDE*.

<i>MAGNITUDE</i> [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego
	Przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii
	Status mutacji genu HRR: dla kohorty HRR+ – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza
	Kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiograficzną

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

MAGNITUDE [na podstawie protokołu badania]	
	W przypadku braku kastracji chirurgicznej, zdolność do kontynuowania stosowania GnRHa w trakcie badania
Kryteria demograficzne	Status ECOG 0-1
	Wiek ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami)
Kryteria laboratoryjne	Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez transfuzji w ciągu ≥ 30 dni
	Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
	Stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl
	Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu
	Stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l
	AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN
	Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $>1,5 \times$ GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$ GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego)
Inne	Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji oraz nieoddawanie nasienia w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
	Wynik ≤ 3 dla pytania nr 3 w kwestionariuszu BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 h)
	Zdolność do połykania tabletek i kapsułek w całości
	Zdolność przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	Obecność objawowych przerzutów do mózgu
	Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP
	Leczenie systemowe (leczenie hormonalne nowej generacji, celowane na receptor androgenowy [AR], np. enzalutamid, apalutamid, darolutamid, chemioterapia oparta na taksanach, lub stosowanie AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją) na etapie mCRPC, lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC
	U pacjentów otrzymujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – udokumentowana progresja PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	Obecny stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania prednizonu
	Choroba przewlekła wymagająca aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg dziennie (lub ekwiwalent)
	Rozpoznana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja AA lub NIR lub substancji pomocniczych
Współistniejące stany lub choroby	Chorzy, którzy w czasie ≤ 28 dni przed randomizacją otrzymali transfuzję płytek krwi lub erytrocytów, krwiotwórcze czynniki wzrostowe, lek będący w fazie badań w terapii raka gruczołu krokowego, radioterapię, przebyli rozległą operację
	Diagnoza MDS lub AML aktualnie lub w historii
	Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu <i>in situ</i>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

MAGNITUDE [na podstawie protokołu badania]

w całkowitej remisji) w ciągu ≤2 lat przed randomizacją lub nowotwór, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej

Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub niedokrwienie wymagające pomostowania aortalno-wieńcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub choroba niedokrwienności serca II-IV NYHA

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥160 mmHg lub rozkurczowe ≥100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej

Aktywne lub objawowe WZW lub przewlekła choroba wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby)

Niewydolność kory nadnerczy w historii

Chorzy zakażeni HIV:

- Nie otrzymujący terapii antyretrowirusowej
- Otrzymujący terapię antyretrowirusową, która może wchodzić w interakcję z badanym leczeniem
- Zmiana terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
- Liczba CD4 <350 podczas skryningu
- Zakażenia oportunistyczne AIDS w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia skryningu

AAP – octan abirateronu + prednizon; AML – ostra białaczka szpikowa (z ang. *acute myeloid leukemia*); mCRPC – przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); MDS – zespół mielodysplastyczny (z ang. *myelodysplastic syndrome*).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W wyniku randomizacji do kohorty HRR+ włączono 423 pacjentów. Obecność mutacji BRCA1/2 wykorzystano jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji i do grupy BRCA1/2, stanowiącej populację docelową niniejszego raportu, włączono 225 chorych. Liczebność grup NIR+AAP vs PBO+AAP wynosiła odpowiednio 113 vs 112 pacjentów. Mediana wieku była równa 67 lat w grupie interwencji i 68 lat w grupie kontrolnej. W grupie NIR+AAP odnotowano większy odsetek pacjentów ze stosunkowo gorszym stanem sprawności, równym 1 wg skali ECOG – 38,9% w porównaniu do grupy PBO+AAP – 28,6%. W momencie rozpoczęcia badania w grupie interwencji u 87,6% pacjentów stwierdzono występowanie przerzutów do kości oraz u 23,0% pacjentów – do narządów wewnętrznych, najczęściej do płuc i wątroby. W grupie kontrolnej (PBO+AAP) u 83,0% chorych odnotowano przerzuty do kości oraz u 19,6% chorych przerzuty do narządów wewnętrznych.

23,0% chorych w grupie NIR+AAP i 25,9% chorych w grupie PBO+AAP leczono wcześniej chemioterapią opartą na taksanach na etapie mHSPC. Niewielki odsetek pacjentów otrzymał wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC (NIR+AAP vs PBO+AAP, 5,3% vs 4,5%). Stosowanie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

w AAP w mCRPC, dopuszczone protokołem, trwające <4 miesięcy odnotowano u 26,5% pacjentów w grupie interwencji oraz u 25,9% w grupie kontrolnej.

Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów są w większości zbalansowane. Jednak w grupie NIR+AAP odnotowano częstsze występowanie niekorzystnych czynników prognostycznych takich jak gorszy stan sprawności wg ECOG oraz obecność przerzutów do narządów wewnętrznych.

Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *MAGNITUDE*, podgrupa BRA1/2 (publikacja *Chi 2023a*).

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Liczba chorych		
N	113	112
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	67 (45-100)	68 (43-88)
Status sprawności wg ECOG, n (%)		
0	69 (61,1%)	80 (71,4%)
1	44 (38,9%)	32 (28,6%)
Umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)		
Kości	99 (87,6%)	93 (83,0%)
Narządy wewnętrzne:	26 (23,0%)	22 (19,6%)
– Wątroba	10 (8,8%)	7 (6,3%)
– Płuca	12 (10,6%)	11 (9,8%)
Stężenie PSA w momencie włączenia do badania [µg/l]		
Mediana (zakres)	18,7 (0,1-2225,8)	14,1 (0,1-4400,0)
Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego, n (%)		
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach w mHSPC	26 (23,0%)	29 (25,9%)
Wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC	6 (5,3%)	5 (4,5%)
AAP (≤4 mies.) w L1 mCRPC	30 (26,5%)	29 (25,9%)
Aktywność fosfatazy zasadowej w momencie rozpoczęcia badania [U/l]		
Mediana (zakres)	111,0 (36,0-5234,0)	97,0 (47,0-1892,0)
Stężenie hemoglobiny w momencie rozpoczęcia badania [g/l]		
Mediana (zakres)	128,0 (64,0-160,0)	131,0 (75,0-161,0)
Aktywność LDH w momencie rozpoczęcia badania [U/l]		
Mediana (zakres)	204,0 (98,0-2959,0)	197,0 (98,0-1530,0)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Liczebność grup kohorty HRR+ wynosiła 212 pacjentów w grupie NIR+AAP oraz 211 pacjentów w grupie PBO+AAP. Wyjściowe charakterystyki demograficzne włączonych pacjentów w większości były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Jednak w grupie NIR+AAP było więcej starszych pacjentów (≥ 75 lat) w porównaniu do grupy PBO+AAP, odpowiednio 29,7% vs 23,2%. Również w przypadku parametrów dotyczących charakterystyki klinicznej, większość z nich była dobrze zbalansowana pomiędzy grupami, ale niektóre cechy, stanowiące potencjalnie gorsze czynniki prognostyczne występowały częściej w grupie NIR+AAP niż PBO+AAP: odsetek osób z chorobą w stadium M1 (59,9% vs 50,2%), odsetek osób ze stanem sprawności wg ECOG równym 1 (38,7% vs 30,8%), odsetek osób z obecnymi przerzutami do narządów wewnętrznych (24,1% vs 18,5%) oraz z przerzutami do kości (86,3% vs 80,6%). Należy jednak zwrócić uwagę, że dla kluczowych parametrów – stanowiących czynniki stratyfikacji – charakterystyki obu grup były dobrze dopasowane.

Do podgrupy BRCA, stanowiącej populację docelową raportu, kwalifikowano pacjentów z obecnością mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2 – jako jedyna mutacja obecna w genie HRR lub jako mutacja współistniejąca z innymi mutacjami HRR. Pacjenci z mutacją BRCA1/2 stanowili 53,2% pacjentów (113 w grupie NIR+AAP i 112 w grupie PBO+AAP) w kohorcie HRR+, wśród nich u 41,1% pacjentów występowała jedynie mutacja BRCA2, u 3,8% – BRCA1, a u 9,2% – mutacje BRCA1/2 współistniejące z innymi mutacjami genów HRR. Do podgrupy z innymi mutacjami HRR włączono 45,8% pacjentów.

Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 69 lat. W grupie NIR+AAP było więcej osób starszych, w wieku 75 lat lub powyżej (29,7% w porównaniu do 23,2% w PBO+AAP). Pacjenci rasy białej stanowili większość włączonej populacji (powyżej 70%). Około dwie trzecie pacjentów miała bardzo dobry status sprawności, ECOG równy 0 (65,2%), u pozostałych chorych status sprawności ECOG oceniono na 1; w grupie NIR+AAP większy odsetek pacjentów miał status ECOG 1 niż w grupie PBO+AAP (38,7% vs 30,8%).

W momencie diagnozy 7,3% pacjentów miało chorobę w stadium zaawansowania T1, 18,0% – T2, 44,0% – T3 i 15,4% pacjentów – T4. U ponad połowy chorych w momencie diagnozy stwierdzono obecność przerzutów (M1), odsetek tych chorych był większy w grupie NIR+AAP (59,9%) w porównaniu do PBO+AAP (50,2%). Ponadto większość pacjentów (67,9%) w momencie diagnozy miała wysokie ryzyko zaawansowanego raka (wynik ≥ 8 w skali Gleasona). W momencie rozpoczęcia badania przerzuty do kości występowały u 83,5% pacjentów, przerzuty do narządów wewnętrznych u 21,3% (w tym najczęściej obserwowano przerzuty do płuc – 10,6% oraz wątroby – 7,3%), a przerzuty do węzłów chłonnych u 49,2%.

Wszyscy pacjenci zostali poddani ADT – kastracji chirurgicznej (obustronna orchidektomia) – 14,7% chorych albo farmakologicznej (terapia GnRHa) – 85,3%. Prawie wszyscy pacjenci (95,7%) otrzymała terapię hormonalną. Tylko kilka procent chorych leczonych było wcześniej terapią celowaną na receptor androgenowy, 64,1% pacjentów przebyło leczenie operacyjne, 20,1% otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na taksanach, a 23,2% pacjentów otrzymywało AAP.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania *MAGNITUDE*.

Tabela 17. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *MAGNITUDE*, populacja HRR+ (publikacja *Chi 2023* i dane z CSR).

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Liczba chorych		
N	212	211
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	69,0 (45-100)	69,0 (43-88)
Masa ciała [kg]		
Średnia (SD)	84,4 (17,3)	85,2 (17,9)
Status sprawności wg ECOG, n (%)		
0	130 (61,3%)	146 (69,2%)
1	82 (38,7%)	65 (30,8%)

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Stężenie hemoglobiny w momencie rozpoczęcia badania [g/l]		
Mediana (zakres)	129,0 (64,0-172,0)	131,0 (75,0-161,0)
Aktywność LDH w momencie rozpoczęcia badania [U/l]		
Mediana (zakres)	199,0 (87,0-2959,0)	200,5 (77,0-1530,0)
Obecność mutacji genów HRR		
BRCA1/2	113 (53,3%)	112 (53,1%)
BRCA2	86 (40,6%)	88 (41,7%)
BRCA1	12 (5,7%)	4 (1,9%)
ATM	43 (20,3%)	42 (19,9%)
CHEK2	18 (8,5%)	20 (9,5%)
PALB2	8 (3,8%)	4 (1,9%)
CKD12	5 (2,4%)	8 (3,8%)
BRIP1	4 (1,9%)	4 (1,9%)
FANCA	5 (2,4%)	6 (2,8%)
HDAC2	2 (0,9%)	3 (1,4%)
FANCA/BRIP1/HDAC2	11 (5,2%)	13 (6,2%)
Współwystępujące mutacje z BRCA1/2	16 (7,5%)	23 (10,9%)
Współwystępujące mutacje bez BRCA1/2	13 (6,1%)	9 (4,3%)
Współwystępujące mutacje z BRCA1/2		
BRCA1	12 (5,7%)	4 (1,9%)
BRCA2	86 (40,6%)	88 (41,7%)
ATM	43 (20,3%)	42 (19,9%)
CHEK2	18 (8,5%)	20 (9,5%)
PALB2	8 (3,8%)	4 (1,9%)
CKD12	5 (2,4%)	8 (3,8%)
BRIP1	4 (1,9%)	4 (1,9%)
FANCA	5 (2,4%)	6 (2,8%)
HDAC2	2 (0,9%)	3 (1,4%)
FANCA/BRIP1/HDAC2	11 (5,2%)	13 (6,2%)
Współwystępujące mutacje z BRCA1/2	16 (7,5%)	23 (10,9%)
Współwystępujące mutacje bez BRCA1/2	13 (6,1%)	9 (4,3%)
Współwystępujące mutacje bez BRCA1/2		
BRCA1	12 (5,7%)	4 (1,9%)
BRCA2	86 (40,6%)	88 (41,7%)
ATM	43 (20,3%)	42 (19,9%)
CHEK2	18 (8,5%)	20 (9,5%)
PALB2	8 (3,8%)	4 (1,9%)
CKD12	5 (2,4%)	8 (3,8%)
BRIP1	4 (1,9%)	4 (1,9%)
FANCA	5 (2,4%)	6 (2,8%)
HDAC2	2 (0,9%)	3 (1,4%)
FANCA/BRIP1/HDAC2	11 (5,2%)	13 (6,2%)
Współwystępujące mutacje z BRCA1/2	16 (7,5%)	23 (10,9%)
Współwystępujące mutacje bez BRCA1/2	13 (6,1%)	9 (4,3%)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Stadium zaawansowania – występowanie przerzutów (cecha M) w momencie diagnozy, n (%)		
M0	76 (35,8%)	97 (46,0%)
M1	127 (59,9%)	106 (50,2%)
Nieznany	9 (4,2%)	8 (3,8%)
Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, n (%)		
<8	57 (27,0%)	62 (29,5%)
≥8	144 (68,2%)	142 (67,6%)
Nieznany	10 (4,7%)	6 (2,9%)
Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego, n (%)		
Leczenie hormonalne (ADT‡)	204 (96,2%)	201 (95,3%)
Radioterapia	90 (42,5%)	91 (43,1%)
Leczenie operacyjne	133 (62,7%)	138 (65,4%)
Wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC	8 (3,8%)	5 (2,4%)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach w mHSPC	41 (19,3%)	44 (20,9%)
AAP (≤4 mies.) w L1 mCRPC	50 (23,6%)	48 (22,7%)
Inne†	51 (24,1%)	57 (27,0%)
Umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)		
Kości:	183 (86,3%)	170 (80,6%)
Narządy wewnętrzne:	51 (24,1%)	39 (18,5%)
– Wątroba	18 (8,5%)	13 (6,2%)
– Płuca	27 (12,7%)	18 (8,5%)
– Nadnercza	3 (1,4%)	7 (3,3%)
Tkanki miękkie	6 (2,8%)	15 (7,1%)

Parametr	MAGNITUDE	
	NIR+AAP	PBO+AAP
Stężenie PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$]		
Mediana (zakres)	21,4 (0-4826,5)	17,4 (0,1-4400,0)

[^] dane z CSR;

‡ włączano pacjentów po obustronnej orchiektomii zamiast ADT, ze stosowaniem agonisty GnRH podczas badania;

† inne terapie obejmowały sterydy (deksametazon, prednizon, prednizolon), immunoterapię (ipilimumab, sipuleucel-T), leki będące w fazie badań i chemioterapię bez taksanów (estramustyna).

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do proponowanego programu lekowego oraz badania *MAGNITUDE*, w celu oszacowania zgodności populacji ocenianej w badaniu z populacją, która będzie potencjalnie kwalifikować się do leczenia w ramach programu. Stopień zgodności pomiędzy tymi populacjami pozwala pośrednio oszacować możliwość odniesienia wyników badania do populacji, która będzie leczona w ramach programu w warunkach polskich.

Tabela 18. Wiarygodność zewnętrzna, badanie *MAGNITUDE*; NIR+AAP vs PBO+AAP.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
Ogólne kryteria kwalifikacji		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza ▪ brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego 	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>W badaniu nie sprecyzowano, że wymagano rozpoznania raka gruczołowego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to zdecydowanie najczęstszy typ raka gruczołu krokowego – stanowi 95% przypadków. Inne podtypy histologiczne są bardzo</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
		<p>rzadkie, a jednocześnie mają inną charakterystykę kliniczną i rokowanie oraz wymagają nieraz odmiennego postępowania. W związku z tym można założyć, że w przypadku kwalifikacji chorych z tymi podtypami histologicznymi zostałyby to wyraźnie zaznaczone w kryteriach włączenia. W związku z powyższym, przy braku wyraźnego wskazania włączanych rzadkich podtypów, założyć można, że do analizowanego badania włączono pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołowego gruczołu krokowego.</p>
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami) 	<p>Zgodne</p>
<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności 0-1 według ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> status sprawności wg ECOG 0-1 	<p>Zgodne</p>
<ul style="list-style-type: none"> adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) 	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność narządów definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez transfuzji w ciągu ≥ 30 dni liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiorce moczu stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $>1,5 \times$ GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$ GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego) 	<p>Zgodne</p> <p>Kryteria dotyczące wymaganych wyników badań laboratoryjnych zostały wymienione w badaniu bardziej szczegółowo niż w programie, przedstawione wartości są jednak zgodne z ogólnymi zapisami przedstawionymi w ChPL.</p>
<ul style="list-style-type: none"> brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano pacjentów z rozpoznaną alergią, nadwrażliwością lub nietolerancją AA lub NIR lub substancji pomocniczych wykluczano pacjentów z aktywnym lub objawowym WZW lub przewlekłą chorobą wątroby 	<p>Zgodne</p> <p>Zgodnie z zapisami w ChPL do przeciwwskazań do stosowania Akeega należą: nadwrażliwość na lek, ciężkie zaburzenia czynności wątroby – klasa C wg Child-Pugh, ciąża oraz jednoczesne stosowanie Ra-223. W badaniu <i>MAGNITUDE</i> do kryteriów wyłączenia należała alergologia, nadwrażliwość lub nietolerancja AA lub NIR lub substancji pomocniczych oraz aktywne lub objawowe WZW lub przewlekła choroba wątroby, a jako leczenie nieodzwolone w badaniu wymieniono Ra-223.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wykluczano pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecnym stanem stanowiącym przeciwwskazanie do stosowania prednizonu lub chorobą przewlekłą wymagającą aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg dziennie (lub ekwiwalent) ▪ rozpoznaną alergią, nadwrażliwością lub nietolerancją AA lub NIR lub substancji pomocniczych ▪ diagnozą MDS lub AML aktualnie lub w historii ▪ innymi nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu in situ w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub nowotworem, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej ▪ ciężką/niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca lub niedokrwieniem wymagającym pomostowania aortalno-więcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawową zastoinową niewydolnością serca, tętnicznym lub żylnym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotną arytmia komorową w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub chorobą niedokrwinną serca II-IV NYHA ▪ niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) ▪ aktywnym lub objawowym WZW lub przewlekłą chorobą wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby) ▪ niewydolnością kory nadnerczy w historii ▪ wykluczano chorych zakażonych HIV z dodatkowymi kryteriami wykluczenia 	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>W programie podano ogólną informację, że wymagano nieobecności schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowanej terapii. W kryteriach selekcji pacjentów do badania wymieniono poszczególne schorzenia dyskwalifikujące z udziału w badaniu. Z uwagi na ogólny charakter zapisu w programie oraz zgodność z przeciwwskazaniami i szczególnymi środkami ostrożności przedstawionymi w ChPL, kryteria dotyczące schorzeń i stanów stanowiących przeciwwskazanie do leczenia przedstawione w badaniu można uznać za odpowiednie i zgodne z programem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wykluczano pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu in situ w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub z nowotworem, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej 	<p style="text-align: center;">Zgodne</p>

Akeega
(niraparab + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium poniżej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA > 2 ng/ml ▪ lub ▪ progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja PSA (zdefiniowana zgodnie z kryteriami PCWG3: progresja PSA występuje, gdy: po spadku stężenia PSA z poziomu wyjściowego występuje wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony w drugim badaniu wykonanym po ≥ 3 tygodniach; ▪ przy braku spadku stężenia PSA w porównaniu do poziomu wyjściowego: wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml od poziomu wyjściowego po 12 tygodniach) ▪ lub ▪ progresja radiologiczna (oceniana przez niezależną centralną komisję BIRC, zdefiniowana jako progresja zmian przerzutowych w tkankach miękkich zmierzona w TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub progresja zmian przerzutowych w kościach uwidocznioma w scyntygrafii kości – zgodnie z kryteriami PCWG3) 	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>Kryteria rozpoznania progresji PSA w badaniu różnią szczegółami od kryteriów podanych w programie. Należy jednak zwrócić uwagę, że kryteria wykorzystywane w badaniu są zgodne z aktualnymi kryteriami opracowanymi przez PCWG. Kryterium wymaganego wzrostu stężenia równego 50% było uwzględnione we wcześniejszych wersjach kryteriów opracowanych przez PCWG. Aktualnie do rozpoznania progresji PSA wg PCWG wystarczający jest wzrost stężenia PSA o 25% w określonych ramach czasowych. Wartości bezwzględne stężenia PSA wymaganego do rozpoznania progresji PSA są takie same w badaniu oraz w programie (≥ 2 ng/ml).</p> <p>W programie podano, że wymagano potwierdzenie progresji zmian w badaniach obrazowych. Kryteria rozpoznania progresji radiologicznej wymagane w badaniu opierały się na kryteriach zdefiniowanych przez RECIST 1.1 oraz PCWG3.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wykluczano pacjentów, którzy otrzymali leczenie systemowe (leczenie hormonalne nowej generacji, celowane na receptor androgenowy [AR], chemioterapia oparta na taksanach) lub stosowali AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją na etapie mCRPC, lub stosowali AAP w innym wskazaniu niż mCRPC ▪ dopuszczano pacjentów otrzymujących AAP przez < 4 miesiące, u pacjentów stosujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – bez udokumentowanej progresji PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami PARP 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ status mutacji genu HRR: dla kohorty HRR+ – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza 	Zgodne

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
(germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2;	▪ zaplanowano w protokole wyróżnienie kohorty z mutacjami BRCA	programie lekowym (w badaniu: pacjenci z mutacjami w genach HRR; w programie: chorzy z mutacją germinalną lub somatyczną BRCA1/2). Należy jednak zwrócić uwagę, że wśród wybranych mutacji w genach HRR, uwzględnionych w panelu wykonywanym przy kwalifikacji pacjentów do badania, znajdowały się mutacje BRCA1 oraz BRCA2. Co więcej obecność mutacji BRCA1/2 została potraktowana jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji. Zaplanowano, że pacjenci z mutacją BRCA mają stanowić co najmniej 50% całej kohorty HRR+. Podgrupa pacjentów BRCA+ została wzięta pod uwagę podczas szacowania wymaganej wielkości próby, co zapewniło wystarczającą moc statystyczną do wykrywania różnic pomiędzy grupami w podgrupie pacjentów BRCA+. Ponadto podczas hierarchicznego testowania punktów końcowych w pierwszej kolejności testowano pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie BRCA+, dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+. Wyniki dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniu przedstawiono zarówno dla kohorty HRR+, jak i dla podgrupy BRCA+.

Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii, ○ progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej <ul style="list-style-type: none"> ▪ wystąpienie wyłącznie progresji PSA nie oznaczało zakończenia leczenia ▪ wystąpienie progresji radiologicznej oznaczało ukończenie badania (progresja zdefiniowana jako progresja zmian przerzutowych w tkankach miękkich zmierzona w TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub progresja zmian przerzutowych w kościach uwidocznioma w scyntygrafii kości – zgodnie z kryteriami PCWG3) ▪ wystąpienie progresji klinicznej wymagało zakończenia leczenia 	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>Zarówno w badaniu, jak i w programie lekowym wymagano zakończenia leczenia w przypadku wystąpienia progresji radiologicznej zdefiniowanej wg kryteriów RECIST lub PCWG. W badaniu oznaczało to osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego i ukończenie badania.</p> <p>Wg programu progresja PSA jest kryterium zakończenia leczenia w programie, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii. W badaniu w przypadku wystąpienia progresji PSA leczenie mogło być kontynuowane (zostało to podyktowane tym, że uznano wzrost wartości PSA za niewystarczająco wiarygodny wskaźnik progresji choroby), o ile nie wystąpiła progresja kliniczna, uznana jako</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>MAGNITUDE</i>	Wiarygodność zewnętrzna
klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);		wystarczające kryterium do zakończenia leczenia bez ukończenia badania.
<ul style="list-style-type: none"> utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie klinicznej progresji choroby (obejmujące pogorszenie stanu sprawności wg ECOG do stopnia 3 lub wyższego) wymagało zakończenia leczenia 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano pacjentów z rozpoznaną alergią, nadwrażliwością lub nietolerancją AA lub NIR lub substancji pomocniczych 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności wymagało zakończenia leczenia 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> zakończenie leczenia następowało w przypadku: wystąpienia klinicznej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora 	<p>Zgodne</p> <p>W badaniu w przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, które wg lekarza, uniemożliwiały dalsze bezpieczne prowadzenie leczenia, dopuszczano modyfikację dawki, czasowe przerwanie leczenia i ostatecznie trwałe zakończenie leczenia.</p>
<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku 	<ul style="list-style-type: none"> zakończenie leczenia następowało w przypadku: wystąpienia klinicznej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora 	Zgodne
<ul style="list-style-type: none"> brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy 	<ul style="list-style-type: none"> od pacjentów włączanych do badania wymagano zdolności przestrzegania zaleceń i ograniczeń określonych w protokole badania 	Zgodne

Ogółem kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu *MAGNITUDE* były zgodne z tymi zastosowanymi w proponowanym programie lekowym, w populacja uwzględniona w badaniu dobrze reprezentowała populację, która będzie potencjalnie leczona w ramach programu lekowego.

W obu przypadkach (program oraz badanie) włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. Do programu lekowego kwalifikowano wyłącznie chorych z rakiem gruczołowym, wykluczano chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym, raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. W badaniu *MAGNITUDE* w kryteriach selekcji nie sprecyzowano wymaganego podtypu histologicznego raka gruczołu krokowego. Jednak biorąc pod uwagę, fakt, że podtypy histologiczne poza rakiem gruczołowym są bardzo

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

rzadkie a mają inną charakterystykę kliniczną i rokowanie oraz wymagają nieraz odmiennego postępowania, można oczekiwać, że w przypadku kwalifikacji takich chorych do badania zostałyby to wyraźnie zaznaczone w kryteriach włączenia. W związku z tym należy założyć, że do badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem raka gruczołu krokowego.

Kwalifikowani pacjenci musieli mieć chorobę w stadium oporności na kastrację tzn. wymagano udokumentowania wystąpienia progresji choroby (PSA lub radiologicznej) przy utrzymywaniu kastracyjnego stężenia testosteronu < 50 ng/dl. Wg zapisów programu lekowego progresję PSA definiowano jako trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) oraz stężenie PSA > 2 ng/ml. Z kolei w badaniu *MAGNITUDE* do rozpoznania progresji PSA wymagano, zgodnie z kryteriami PCWG3, udokumentowania wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ od poziomu wyjściowego w ocenie wykonanej po 3 lub 12 tygodniach (wymagano również, aby stężenie PSA wynosiło ≥ 2 ng/ml). Nie wydaje się jednak, aby te odmierności w definicjach progresji PSA powodowały istotne różnice w tym, jacy pacjenci kwalifikują się do udziału w badaniu oraz programie lekowym. Ponadto należy zaznaczyć, że definicja progresji PSA uwzględniona w badaniu *MAGNITUDE* jest zgodna z aktualnie obowiązującymi kryteriami PCWG3. Progresja radiologiczna, wg zapisów programu lekowego dotyczących szczegółowych kryteriów włączenia do leczenia NIR+AAP, oznaczała konieczność stwierdzenia zmian (w tkankach miękkich, narządach wewnętrznych, kościach) w badaniach obrazowych. W tej części programu nie podano szczegółowych kryteriów na jakich powinna opierać się ocena, jednak w dalszej części (kryteria wyłączenia) odnosząc się do progresji radiologicznej, podano informację, że wymagano stwierdzenia progresji choroby wg aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w kościach). W badaniu *MAGNITUDE* progresję radiologiczną definiowano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (dla zmian w tkankach miękkich) oraz PCWG3 (dla zmian w kościach).

Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP dyskwalifikowało pacjentów z udziału zarówno w programie, jak i w badaniu, podobnie jak stosowanie leków hormonalnych nowej generacji we wskazaniu mCRPC. Kryterium wykluczenia stanowiło także wcześniejsze leczenie octanem abirateronu (dopuszczano jedynie rozpoczęcie leczenia mCRPC maksymalnie przez 4 miesiące). Do badania *MAGNITUDE* włączano chorych, którzy otrzymywali AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC pod warunkiem braku progresji PSA wg kryteriów PCWG3 w trakcie skrynigu. Ogółem kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia dyskwalifikującego pacjenta z udziału w programie lekowym oraz badaniu *MAGNITUDE* były bardzo zbliżone.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Kryterium włączenia do programu lekowego stanowi potwierdzenie obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2. Do kohorty 1 badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów z mutacją w genie HRR i wymagano potwierdzenia obecności jednej z mutacji uwzględnionych w panelu genetycznym wykonywanym przy kwalifikacji pacjentów do badania (w tym BRCA1 oraz BRCA2). Obecność mutacji BRCA1/2 została potraktowana jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji. Zaplanowano, że pacjenci z mutacją BRCA mają stanowić co najmniej 50% całej kohorty HRR+. Podgrupa pacjentów BRCA+ została wzięta pod uwagę podczas szacowania wymaganej wielkości próby, co zapewniło wystarczającą moc statystyczną do wykrywania różnic pomiędzy grupami w podgrupie pacjentów BRCA+. Ponadto podczas hierarchicznego testowania punktów końcowych w pierwszej kolejności testowano pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie BRCA+, dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+. Wyniki dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniu przedstawiono zarówno dla kohorty HRR+, jak i dla podgrupy BRCA+. W związku z tym, pomimo że, pacjenci z mutacją BRCA1/2 stanowią podgrupę całej populacji badania *MAGNITUDE*, dzięki zaplanowaniu badania w sposób zapewniający odpowiednią moc statystyczną także dla tej podgrupy pacjentów oraz dzięki przedstawieniu odpowiednich wyników w tej podgrupie, na podstawie badania możliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji w populacji zgodnej z określoną w programie (pacjenci z mutacją BRCA).

Kryterium zakończenia leczenia w programie lub w badaniu było wystąpienie progresji choroby w trakcie stosowania ocenianego leku. Z programu wyłączano pacjentów z udokumentowaną progresją PSA lub radiologiczną zdefiniowaną wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG. W badaniu *MAGNITUDE* wystąpienie progresji radiologicznej ocenianej wg takich samych kryteriów jak w programie oznaczało ukończenie badania z powodu osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego. Odnotowanie progresji klinicznej stanowiło wystarczające kryterium do zakończenia leczenia przed ukończeniem badania. W przypadku wystąpienia jedynie progresji PSA leczenie mogło być kontynuowane, ponieważ uznano wzrost wartości PSA za niewystarczająco wiarygodny wskaźnik pozwalający na jednoznaczne potwierdzenie progresji choroby.

Do innych kryteriów uwzględnionych w programie należał brak przeciwwskazań do stosowania leku oraz adekwatna czynność narządów potwierdzona prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Nie przedstawiono szczegółowo wymagań, podano jedynie, że wymagano, aby były zgodne z zapisami aktualnej ChPL ocenianego leku. Odpowiednie kryteria zostały szczegółowo wymienione w badaniu

MAGNITUDE i były zbliżone do wymagań określonych w ChPL produktu Akeega. Zarówno w programie jak i w badaniu wymagano, aby pacjenci mieli stosunkowo dobry stan sprawności wg skali ECOG – równy 0 lub 1. Z udziału w programie pacjentów dyskwalifikowała obecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem. Z badania *MAGNITUDE* wykluczano pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu in situ w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub z nowotworem, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej. Kryterium wyłączenia z badania oraz z programu stanowiło utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności wg ECOG do stopnia 3 lub wyższego, podobnie jak wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia.

Ogółem kryteria selekcji pacjentów do programu lekowego oraz badania *MAGNITUDE* są podobne. W szczególności dotyczy to wcześniejszego leczenia, stadium choroby oraz stanu ogólnego włączanych pacjentów. Również kryteria dyskwalifikujące pacjentów z udziału w badaniu lub programie oraz wymagające zakończenia leczenia były zbliżone. W niektórych punktach, kryteria przedstawione w badaniu stanowiły uszczegółowienie zapisów programu lekowego, jednak ogólne wymagania były zgodne. Istotną różnicę w kryteriach selekcji pomiędzy programem lekowym i badaniem *MAGNITUDE* stanowi status mutacji genetycznych wymaganych do kwalifikacji pacjentów. Jednak jak powyżej uzasadniono, zaprezentowane wyniki dla badania *MAGNITUDE* pozwalają na wnioskowanie o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów docelowo leczonych w ramach proponowanego programu lekowego (pacjenci z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA+, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie).

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

W badaniu *MAGNITUDE* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIR+AAP stosowanej w pierwszej linii leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w porównaniu do PBO+AAP.

W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie stosowanej interwencji, pacjenci i badacze nie mieli informacji o podawanym leczeniu. Pacjenci przyjmowali leczenie doustnie, w trybie ambulatoryjnym. Dobowa dawka niraparybu wynosiła 200 mg (podawane w 2 kapsułkach po 100 mg). Kapsułki placebo były dopasowane pod względem kształtu, wielkości i koloru do niraparybu, podawane w taki sam sposób i takiej samej liczbie. Octan abirateronu również podawano w tabletkach, 4 tabletki po 250 mg – łącznie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

1000 mg dziennie, podobnie jak prednizon – 4 tabletki po 5 mg, łącznie 10 mg dziennie. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni, pacjenci otrzymywali odpowiednią liczbę leków w pierwszy dzień każdego kolejnego cyklu. Ocena *compliance* w przyjmowaniu leków przez pacjentów zgodnie z protokołem badania odbywała się przez liczenie leków wydawanych pacjentom i zwracanych podczas kolejnych wizyt. Leki przyjmowano rano, ≥ 2 h przed i ≥ 1 h po podaniu leków nie wolno było spożywać pokarmów. W przypadku pominięcia dawki leku, należało przyjąć pominiętą dawkę leku, ale tylko tego samego dnia.

Pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej w trakcie trwania badania musieli kontynuować przyjmowanie GnRHa w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl). Wszystkie inne terapie stosowane w trakcie trwania badania, w okresie od skryningu do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanych leków, musiały być odnotowane. Niedozwolone było stosowanie w czasie trwania badania innego leczenia przeciwnowotworowego, innych leków działających na oś androgenową, testosteronu, radioterapii, chemioterapii oraz immunoterapii. Szczegóły dotyczące leków dozwolonych i niedozwolonych w trakcie badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Prawie wszyscy (99,5%) pacjenci przyjmowali inne leki w trakcie badania, ich stosowanie było dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Do najczęściej przyjmowanych przez pacjentów leków należały: terapia hormonalna (85,8%), leki przeciwbólowe (56,3%), leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (50,1%), leki wpływające na wydzielanie kwasu żołądkowego (40,0%), leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne (36,2%) oraz leki wpływające na profil lipidowy (35,7%).

Wizyta na zakończenie leczenia została zaplanowana w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku lub przed włączeniem kolejnej terapii przeciwnowotworowej, którekolwiek wystąpi pierwsze. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia polegał na monitorowaniu pacjenta co 3 miesiące do 60 miesięcy, jeśli wcześniej nie wystąpi zgon, utrata z obserwacji, wycofanie zgody lub zakończenie badania. W okresie obserwacji zbierano dane dotyczące drugorzędowych punktów końcowych (bezpieczeństwo), informacje dotyczące przeżycia, progresji choroby, stosowanych terapii przeciwnowotworowych oraz innych zdarzeń i procedur związanych z chorobą.

Leczenie kontynuowano do ukończenia badania, czyli wystąpienia klinicznego punktu końcowego – zgonu, radiograficznej progresji choroby (definicja w rozdziale dotyczącym skuteczności), jednoznacznej klinicznej progresji choroby (definiowana jako pogorszenie ECOG do poziomu ≥ 3 lub konieczność rozpoczęcia leczenia z powodu progresji nowotworu: alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, radioterapii z powodu progresji nowotworu, interwencji chirurgicznych z powodu progresji nowotworu) lub

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

nieakceptowalnej toksyczności. Zakończenie przyjmowania leczenia następowało w przypadku progresji radiograficznej określonej wg przyjętych kryteriów, ocenianej przez centralną, niezależną komisję. W przypadku radiograficznej progresji bez jednoznacznej progresji klinicznej oraz przy braku włączenia alternatywnego leczenia, pacjent mógł kontynuować przyjmowanie leku po decyzji badacza i sponsora.

Tabela 19. Opis interwencji stosowanych w badaniu *MAGNITUDE*.

Badanie	Interwencja: NIR+AAP	Komparator: PBO+AAP
Dawkowanie leków	Niraparyb (NIR): 200 mg (2 × 100 mg w kapsułkach) raz dziennie p.o. Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p,o, raz dziennie Prednizon (P): 10 mg (2 × 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie po 1 tabletkę) p,o,	Placebo (PBO): w kapsułkach o wyglądzie identycznym do NIR
Czas leczenia	Do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu lub zakończenia badania przez sponsora	
Modyfikacja dawkowania	NIR/PBO: jedna redukcja → do 100 mg AA: pierwsza redukcja → do 750 mg, druga redukcja → do 500 mg	
Leczenie towarzyszące	Wymagano, aby pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej w trakcie trwania badania kontynuowali przyjmowanie GnRHa w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl)	
Leczenie dozwolone	Wszystkie terapie stosowane w trakcie trwania badania od skryningu do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanych leków muszą być odnotowane	
Leczenie niedozwolone	Inne leki będące w trakcie badań, inne leczenie przeciwnowotworowe, inne leki działające na oś androgenową (np. antyandrogeny, jak enzalutamidu i apalutamid, lub inhibitory CYP17, jak ketokonazol), testosteron, radioterapia w progresji guza (w wybranych przypadkach może być dopuszczona radioterapia paliatywna), chemioterapia, immunoterapia, dietylostylbestrol lub podobni antagoniści receptora estrogenowego, owoc granatu lub sok z granatu, spironolakton, radiofarmaceutyki, silnie induktory CYP3A4	
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	Ograniczenia dotyczą leków, mogących wchodzić w interakcje z NIR: substraty CYP2D6 – szczególnie w przypadku wąskiego indeksu terapeutycznego, rozważenie redukcji dawki leku (metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon, tramadol), substraty CYP2C8 – monitorowanie pod kątem oznak toksyczności w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym (paklitaksel)	

W protokole badania dopuszczano *cross-over* – możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy PBO+AAP na leczenie niraparybem oraz AAP. Oznaczało to przejście pacjenta do grupy *open-label* fazy przedłużonej obserwacji. Konieczne było spełnienie przez pacjenta wymagań: kontynuowanie udziału w badaniu w momencie zmiany, dostarczenie pisemnej zgody, prawidłowa funkcja narządów zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi, ECOG 0-1.

W przypadku wystąpienia AEs o nasileniu 1 i 2 stopnia nie była wymagana modyfikacja dawkowania leczenia. Natomiast w razie wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia wskazane było czasowe wstrzymanie leczenia, jeśli niemożliwe było leczenie występujących objawów zgodnie ze standardami. Wznowienie leczenia miało miejsce po zmniejszeniu nasilenia AEs do 1 stopnia lub poziomu wyjściowego. W przypadku

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

wstrzymania stosowania jednego z leków (NIR/PBO lub AA) dopuszczano kontynuowanie stosowania drugiego leku. Jeśli nie było możliwe jednoznaczne określenie, który z leków (NIR/PBO lub AA) był odpowiedzialny za wystąpienie AEs, należało wstrzymać podawanie obu leków. Przy ponownym włączeniu leczenia najpierw włączano AA, następnie po ≥ 7 dniach NIR/PBO.

Konieczne było także wstrzymanie leczenia na ≥ 24 h przed procedurami wymagającymi hospitalizacji.

Trwałe przerwanie leczenia NIR/PBO oraz AA było konieczne w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych: przełomu nadciśnieniowego związanego z leczeniem, PRES, a w przypadku potwierdzonej diagnozy MDS/AML – przerwanie podawania NIR.

5.3.1 Czas leczenia

W publikacji *Chi 2023* przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji o medianie 18,6 miesięcy w kohorcie HRR+ i 16,7 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 (data odcięcia danych do analizy: 08.10.2021). W publikacji *Chi 2023a* przedstawiono uaktualnione wyniki drugiej analizy *interim* dla mediany okresu obserwacji równego 26,8 miesięcy w kohorcie HRR+ oraz 24,8 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 (data odcięcia danych: 17.06.2022). Dostępne są również wyniki końcowej analizy przeżycia o medianie okresu obserwacji 35,9 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 (data odcięcia danych: 15.05.2023), jednak dane zaprezentowano jedynie na konferencji w postaci abstraktu oraz prezentacji, a także w nieopublikowanych materiałach dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 20. Czas leczenia na poszczególnych etapach badania *MAGNITUDE*.

Publikacja [DCO]	Grupa	Otrzymanie ≥ 1 dawki leku	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Czas leczenia, mediana [mies.]
<i>Chi 2023</i> IA1 [08.10.2021]	NIR+AAP	212/212 (100%)	Kohorta HRR+: 18,6 (zakres: 0,3-29,0); Podgrupa BRCA1/2: 16,7	13,8 (zakres: 0-29,0)
	PBO+AAP	211/211 (100%)		12,1 (zakres: 0-29,0)
<i>Chi 2023a</i> IA2 [17.06.2022]	NIR+AAP	212/212 (100%)	Kohorta HRR+: 26,8 (zakres: 0,3-37,1); Podgrupa BRCA1/2: 24,8 (zakres: 0,5-36,8)	17,9
	PBO+AAP	211/211 (100%)		15,2
<i>Chi 2023b</i> FA [15.05.2023]	NIR+AAP	113/113 (100%)	Podgrupa BRCA1/2: 35,9	20,5
	PBO+AAP	112/112 (100%)		14,4

DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*; FA – analiza końcowa.

W badaniu *MAGNITUDE* podano również dane dotyczące względnej intensywności dawki (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) u chorych z kohorty HRR+, dane z etapu pierwszego odcięcia danych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Względna intensywność dawki; badanie *MAGNITUDE* (*Chi 2023*).

Lek	NIR+AAP N = 212	PBO+AAP N = 211
NIR lub PBO, mediana RDI (%)	99,4% (zakres: 18,3-115,8)	100,0% (zakres: 29,8-102,6)
Abirateron, mediana RDI (%)	100,0% (zakres: 15,3-146,3)	100,0% (zakres: 14,1-126,4)

W momencie analizy końcowej (odcięcie danych 15 maja 2023, mediana okresu obserwacji w podgrupie BRCA1/2: 35,9 mies.) 53,1% (60/113) chorych z grupy NIR+AAP i 78,8% (86/112) chorych z grupy PBO+AAP zakończyło leczenie z powodu progresji choroby. Większość chorych otrzymywała inną kolejną terapię przedłużającą życie – dane na ten temat zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Terapie przedłużające życie stosowane po zakończeniu leczenia w ramach badania; podgrupa BRCA1/2; badanie *MAGNITUDE* (*Chi 2023c*).

Kolejna terapia raka prostaty po wystąpieniu PD	NIR+AAP N = 60	PBO+AAP N = 86
Jakakolwiek następna terapia	42 (70,0%)	74 (86,0%)
Inhibitor PARP	3 (5,0%)	29 (33,7%)
Chemioterapia	34 (56,7%)	51 (59,3%)
– Docetaksel	23 (38,3%)	41 (47,7%)
– Kabazytaksel	11 (18,3%)	16 (18,6%)
– CTH oparta na platynie	9 (15,0%)	8 (9,3%)
– Inna CTH	1 (1,7%)	4 (4,7%)
Leczenie celowane na AR	12 (20,0%)	24 (27,9%)

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *MAGNITUDE* głównym ocenianym punktem końcowym był czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS). Dodatkowymi punktami końcowymi, rozpatrywanymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), ocena jakości życia oraz bezpieczeństwa.

Tabela 23. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania *MAGNITUDE*.

Punkt końcowy	Definicja	Dostępne wyniki
Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS, z ang. <i>radiographic progression-free survival</i>)	<p>Czas od randomizacji do radiograficznej progresji choroby ocenianej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BIRC) na podstawie wykonanych TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz scyntygrafii całego ciała (^{99m}Tc) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze.</p> <p>Progresja zmian radiograficznych oceniana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresja zmian przerzutowych w tkankach miękkich zmierzona w TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 Progresja zmian przerzutowych w kościach uwidoczniła w scyntygrafii kości – zgodnie z kryteriami PCWG3 <p>Kryteria te wymagają, aby każda progresja zmian kostnych była potwierdzona w kolejnym badaniu wykonanym po ≥6 tygodniach. Badanie wykonane w 8. tygodniu (czyli pierwsze badanie wykonane po zakończeniu leczenia) należy traktować jako punkt wyjściowy, do którego należy porównywać następne badania.</p> <p>Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu uwidoczniłoby się ≥2 nowe ogniska przerzutowe oraz badanie potwierdzające wykonane po ≥6 tygodniach wykazałoby ≥2 nowe ogniska (łącznie ≥4 nowe ogniska w porównaniu do wartości wyjściowej) – progresja zmian kostnych w 8. tygodniu.</p> <p>Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu uwidoczniłoby się ≥2 nowe ogniska przerzutowe a badanie potwierdzające wykonane po ≥6 tygodniach nie wykazałoby ≥2 nowych ognisk w porównaniu do badania z 8. tygodnia – badanie wykonane w 8. tygodniu będzie traktowane jako punkt wyjściowy do oceny progresji – progresja od daty wystąpienia ≥2 nowych ognisk (i potwierdzone w badaniu po ≥6 tygodniach) w porównaniu do badania z 8. tygodnia.</p> <p>Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu nie uwidoczniłoby się ≥2 nowych ognisk przerzutowych w porównaniu do wartości wyjściowej – progresja zmian od daty wystąpienia ≥2 nowych ognisk (i potwierdzone w badaniu po ≥6 tygodniach) w porównaniu do badania z 8. tygodnia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022]
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022] FA [15.05.2023]
Czas do progresji objawów (TSP, z ang. <i>time to symptomatic progression</i>)	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> włączenie radioterapii EBRT z powodu objawów kostnych konieczność ortopedycznej interwencji chirurgicznej z powodów związanych z guzem 	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022] FA [15.05.2023]

Akeega
(niraparab + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Punkt końcowy	Definicja	Dostępne wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> inne procedury związane z chorobą nowotworową (założenie nefrostomii, cewnikowanie pęcherza moczowego, EBRT, zabieg operacyjny), wystąpienie innych zdarzeń związanych z chorobą nowotworową (np. złamanie kości – objawowe i/lub patologiczne, zespół ucisku rdzenia kręgowego, niedrożność dróg moczowych) rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej z powodu bólu nowotworowego 	
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC , z ang. <i>time to initiation of cytotoxic chemo-therapy</i>)	Czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022] FA [15.05.2023]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR , z ang. <i>overall response rate</i>)	Odsetek pacjentów z chorobą mierzalną, uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR), oceniane przez BIRC wg kryteriów RECIST 1.1, bez progresji zmian kostnych wg kryteriów PCWG3	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022]
Czas do progresji PSA	Czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3. Progresja PSA występuje, gdy: po spadku stężenia PSA z poziomu wyjściowego występuje wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony w drugim badaniu wykonanym po ≥ 3 tygodniach; przy braku spadku stężenia PSA w porównaniu do poziomu wyjściowego: wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml od poziomu wyjściowego po 12 tygodniach	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022]
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2 , z ang. <i>second-progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do daty progresji (radiograficznej, klinicznej lub PSA) występującej podczas stosowania kolejnej terapii lub do zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze.	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022]
Ocena jakości życia: zmiana wyniku kwestionariuszy BPI-SF , FACT-P , EQ-5D-5L , czas do pogorszenia objawów (TTD , z ang. <i>time to deterioration</i>)	<p>Czas do progresji bólu – kwestionariusz BPI-SF</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu – czas od randomizacji do progresji bólu (średni wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 punkty od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3 (czyli największa intensywność bólu) – utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach wykonanych w odstępie ≥ 3 tygodni Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. <i>time to pain interference progression</i>) – wzrost o $\frac{1}{2}$ wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF, który nie ustępuje Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – na pogorszenie wskazuje zmniejszanie się wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P (<i>FACT-P Total Scale</i>) o 10 oraz zmianę o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P Pain Scale</i>) EQ-5D-5L – na pogorszenie wskazuje zmniejszenie wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę wyniku o 0,08 punktu. 	<ul style="list-style-type: none"> IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022] FA [15.05.2023] IA1 [08.10.2021] IA2 [17.06.2022]

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Punkt końcowy	Definicja	Dostępne wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza. 	

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, czyli u pacjentów poddanych randomizacji. Do grupy NIR+AAP włączono: N = 212 chorych, a do grupy kontrolnej PBO+AAP: N = 211. Dla populacji docelowej raportu, czyli chorych BRCA1/2 liczebności te wyniosły odpowiednio 113 i 112 pacjentów,

W ramach analizy skuteczności zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy (rPFS) w podgrupie z mutacją BRCA1/2 (test dwustronny, alfa = 0,05). Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonywano analizę rPFS w całej kohorcie HRR+ (test dwustronny, alfa = 0,05). Następnie, po wykazaniu istotności rPFS w całej kohorcie wykonywano analizę drugorzędowych punktów końcowych (OS, TCC, TSP) w całej kohorcie. Analizę końcową dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) zaplanowano w podgrupie BRCA oraz w całej kohorcie HRR+ w momencie wystąpienia odpowiednio 102 zdarzeń w podgrupie BRCA oraz 220 zdarzeń w kohorcie HRR+. Zaplanowano także dwie analizy *interim* oraz analizę końcową dla oceny OS (po wystąpieniu odpowiednio 100, 170 i 246 zgonów). Druga analiza *interim* dla drugorzędowych punktów końcowych została wykonana dla odcięcia danych 17 czerwca 2022, po wystąpieniu 179 zgonów w kohorcie HRR+.

W celu uzyskania mocy statystycznej rzędu 87%, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia HR na poziomie 0,65 dla rPFS oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 220 zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) w kohorcie HRR+. Na tej podstawie wielkość kohorty HRR+ oszacowano na 400 pacjentów. Zaplanowano, aby podgrupa chorych z mutacją BRCA1/2 stanowiła co najmniej 50% tej kohorty. Oszacowano, że przy przyjętych założeniach istotności (test dwustronny, alfa = 0,05) oraz liczebności podgrupy pacjentów z obecną mutacją BRCA do osiągnięcia mocy statystycznej testu 93% dla wykrycia HR = 0,5, potrzebne jest wystąpienie 102 zdarzeń rPFS w podgrupie BRCA1/2.

Do analizy ciągłych punktów końcowych wykorzystano liczbę grupy (n), średnią, odchylenie standardowe, medianę, minimum i maksimum. Funkcje przeżycia dla punktów końcowych typu *time-to-event* oceniano przy pomocy metody Kaplan-Meiera, natomiast wartość HR z przedziałem ufności 95% w porównaniu obu grup obliczano przy pomocy stratyfikowanego modelu regresji Cox'a.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Przedstawione w dalszej części tego rozdziału wyniki pochodzą z publikacji *Chi 2023*, doniesienia konferencyjnego *Chi 2022*, przedstawiających dane dla daty odcięcia danych 08.10.2021 (pierwsza analiza *interim* IA1), publikacji *Chi 2023a* przedstawiającej dane z drugiego odcięcia danych 17.06.2022 (druga analiza *interim* IA2), a także doniesień konferencyjnych *Chi 2023b* i *Chi 2023c* prezentujących dane z etapu końcowej analizy przeżycia z odcięcia 15.05.2023. Prezentowane są wyniki zaplanowanej w protokole badania końcowej analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oraz pierwszej i drugiej analizy *interim* (IA1 i IA2) oraz końcowej analizy przeżycia (FA) dla drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki oceny jakości życia pochodzą z publikacji *Chi 2023a* oraz z danych przedstawionych w raporcie z badania klinicznego (CSR). Brakujące dane dla poszczególnych punktów końcowych w podgrupie BRCA1/2 oraz całej kohorcie HRR+ uzupełniono nieopublikowanymi wynikami dostępnymi w niejawnych materiałach dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (*Clinical Study Results*, CSR) dla każdej z analiz (IA1, IA2, FA).

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki analizy przeżycia całkowitego z badania *MAGNITUDE* w populacji docelowej raportu, czyli u pacjentów z mutacjami BRCA1/2 oraz w całej kohorcie HRR+ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Populacja, źródło danych	NIR+AAP		PBO+AAP		HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i> i CSR)					
BRCA1/2	NO ██████████	27	NO ██████████	29	0,96 (0,57; 1,63), p = 0,8819
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–		–		██████████
HRR+ (<i>Chi 2022</i>)	NO ██████████	55	NO ██████████	59	0,94 (0,65; 1,36), p = 0,733
▪ Analiza metodą IPCW					██████████
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–		–		0,767 (0,525; 1,119), p = 0,1682
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i> i CSR)					
BRCA1/2	29,3 ██████████	43	28,6 ██████████	49	0,88 (0,58; 1,34), p = 0,5505
▪ Analiza metodą IPCW					██████████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Populacja, źródło danych	NIR+AAP		PBO+AAP		HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–		–		0,68 (0,45; 1,05), p = 0,0793
HRR+	29,3 [redacted]	90	32,2 [redacted]	89	1,01 (0,75; 1,36), p = 0,9480
▪ Analiza metodą IPCW					0,70 (0,49; 0,99), p = 0,0414
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–		–		0,82 (0,60; 1,10), p = 0,1821
FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b, Chi 2023c</i> i CSR)					
BRCA1/2	30,4 [redacted]	[redacted]	28,6 [redacted]	[redacted]	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828
▪ Analiza metodą IPCW					[redacted]
▪ Analiza wieloczynnikowa*	–		–		0,663 (0,464; 0,947), p = 0,0237
HRR+	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza metodą IPCW					[redacted]
Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–		–		[redacted]

^ dane z CSR;

* oceniano jednoczynnikowym modelem Coxa;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*; IPCW – *Inverse Probability Censoring Weighting*.

Zaplanowaną w protokole pierwszą analizę *interim* przeżycia całkowitego przeprowadzono przy medianie obserwacji wynoszącej 16,7 miesięcy dla **podgrupy BRCA1/2**. W momencie odcięcia danych wystąpiło 27 zgonów (23,9%) w grupie NIR+AAP oraz 29 zgonów (25,9%) w grupie PBO+AAP. Wyniki były niedojrzałe i w żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta. Wyniki wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie NIR+AAP, ale były nieistotne statystycznie: HR = 0,96 (95%CI: 0,57; 1,63), p = 0,8819.

Mediana obserwacji dla **kohorty HRR+** wynosiła 18,6 miesięcy, w momencie pierwszego odcięcia danych większość pacjentów żyła – wystąpiły 55 zgony w grupie NIR+AAP (25,9%) i 59 zgonów w grupie PBO+AAP (28,0%). W żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS i dostępne dane były niedojrzałe, w tym momencie odcięcia danych raportowano 46,3% zdarzeń oczekiwanych dla analizy końcowej. Wyniki wskazywały na wydłużenie OS w grupie NIR+AAP, jednak wyniki nie osiągnęły progu znamienności

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

statystycznej: HR = 0,94 (95%CI: 0,65; 1,36), p = 0,733. Podobnie w analizie wieloczynnikowej obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: HR = 0,77 (95% CI: 0,53; 1,12), p = 0,1682.

Również w dłuższym okresie obserwacji (mediana 24,8 miesięcy w podgrupie BRCA1/2) wyniki OS nadal nie były wystarczająco dojrzałe (wystąpiło odpowiednio 43 [38,1%] i 49 [43,8%] zgonów) i choć wskazywały na przewagę ze stosowania NIR+AAP względem kontroli (mediana 29,3 miesiąca vs 28,6), jednak nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,58; 1,34), p = 0,5505; także w analizie wieloczynnikowej: HR = 0,68 (95% CI: 0,45; 1,05), p = 0,0793.

Zaobserwowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w stosowaniu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego – więcej osób w grupie PBO+AAP (58,9%) otrzymało późniejszą terapię przedłużającą życie niż w grupie NIR+AAP (31,0%), najczęściej była to chemioterapia. W grupie PBO+AAP 22 pacjentów otrzymało późniejszą terapię z użyciem inhibitorów PARP z lub bez chemioterapii, głównie jako *cross-over* z grupy interwencji, ponieważ większość z tych pacjentów otrzymała inhibitor PARP jako pierwszą kolejną terapię, podczas gdy w grupie NIR+AAP tylko 1 pacjent otrzymał inhibitor PARP w późniejszej terapii. W związku z powyższym, uwzględniając możliwość *cross-over* w badaniu i stosowanie inhibitorów PARP w ramieniu kontrolnym po progresji, co może zaburzać wyniki OS, autorzy badania wykonali zaplanowaną wcześniej analizę metodą IPCW, uwzględniającą różnice w wyjściowych charakterystykach i różnice w kolejnych terapiach.

W kohorcie HRR+, w obserwacji o medianie 26,8 mies., wyniki OS także nadal były niedojrzałe (odnotowano 179 zgonów, czyli 72,8% zaplanowanych zdarzeń), a wyniki były statystycznie nieznamienne: HR = 1,01 (95% CI: 0,75; 1,36), p = 0,948, również w analizie wieloczynnikowej: HR = 0,82 (95% CI: 0,60; 1,10), p = 0,1821. Autorzy badania wykonali zaplanowaną wcześniej analizę metodą IPCW, uwzględniającą różnice w wyjściowych charakterystykach i różnice w kolejnych terapiach. W analizie tej zaobserwowano wyraźny trend wskazujący na istotne wydłużenie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: HR = 0,70 (95% CI: 0,49; 0,99), p = 0,0414.

W momencie analizy końcowej (odcięcie danych 15 maja 2023 r.), dla mediany okresu obserwacji w podgrupie BRCA1/2 wynoszącej 35,9 miesięcy, wyniki potwierdziły większą korzyść ze stosowania NIR+AAP względem kontroli – mediana OS chorych leczonych NIR+AAP wyniosła 30,4 miesiący, w porównaniu do 28,6 miesiący w grupie kontrolnej. Oszacowany

hazard względny zgonu, co prawda nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na korzyść terapii NIR+AAP: HR = 0,788 (95% CI: 0,554; 1,120), p = 0,1828. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej dopasowanie na wyjściowo niedopasowane charakterystyki, wykazano istotne wydłużenie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: HR = 0,663 (95% CI: 0,464; 0,947), p = 0,0237.

5.4.2 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby w badaniu *MAGNITUDE* przedstawione na podstawie publikacji *Chi 2023* oraz *Chi 2023a*. Przedstawiono wyniki w populacji docelowej raportu, czyli pacjentów z mutacjami BRCA1/2, a także w całej populacji pacjentów z obecnymi mutacjami (HRR+).

Tabela 25. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Analiza		NIR+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
IA1, odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)†				
BRCA1/2	Ocena centralna	16,6 ██████████	10,9 ██████████	0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014
	Ocena badacza	19,3	12,4	0,50 (0,33; 0,75), p = 0,0006
HRR+	Ocena centralna	16,5 ██████████	13,7 ██████████	0,73 (0,56; 0,96), p = 0,0217
	Ocena badacza	19,0	13,9	0,64 (0,49; 0,86), p = 0,0022
	Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	bd.	bd.	0,652 (0,496; 0,858); IS
IA2, odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)‡				
BRCA1/2	Ocena centralna	19,5 ██████████	10,9 ██████████	0,55 (0,39; 0,78), p = 0,0007

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ocena badacza	29,3	13,8	0,46 (0,32; 0,67), p < 0,0001
Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	bd.	bd.	0,50 (0,35; 0,71), p < 0,0001
HRR+	Ocena centralna	16,7 ██████████	0,76 (0,60; 0,97), p = 0,0280
	Ocena badacza	22,3	0,61 (0,47; 0,79), p = 0,0001
FA, odcięcie danych: 11.11.2022 (CSR)^			
BRCA1/2	Ocena badacza	██████████	██████████
HRR+	Ocena badacza	██████████	██████████

^ dane z CSR;

* oceniano jednoczynnikowym modelem Coxa;

† analiza końcowa dla rPFS, w momencie IA1 dla OS;

‡ analiza uaktualniona dla rPFS w momencie IA2 dla OS;

IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*.

Przeprowadzono określoną protokołem analizę, po wystąpieniu 109 zdarzeń rPFS w podgrupie BRCA1/2 oraz 217 zdarzeń rPFS w kohorcie HRR+.

W analizie rPFS w ocenie wykonywanej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BIRC) w populacji docelowej raportu, czyli podgrupie z mutacją BRCA1/2 mediana rPFS wynosiła 16,6 miesiąca w grupie NIR+AAP, w porównaniu do 10,9 miesiąca w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu, o 47% mniejsze w grupie NIR+AAP w porównaniu do grupy PBO+AAP, HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79), p = 0,0014 w momencie IA1. Ocena lokalna badacza potwierdziła istotną statystycznie korzyść ze stosowania NIR+AAP, HR = 0,50 (95% CI: 0,33; 0,75). Analiza w dłuższym okresie obserwacji (IA2) potwierdziła wnioskowanie: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), p = 0,0007 dla oceny BIRC i HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,67), p < 0,0001 dla oceny lokalnej. ██████████

Analiza w całej populacji ITT, w kohorcie HRR+ w ocenie BIRC mediana rPFS wynosiła 16,5 miesiąca w grupie NIR+AAP, a w grupie PBO+AAP – 13,7 miesiąca. Stwierdzono zmniejszenie o 27% ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej, HR = 0,73 (95%

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

CI: 0,56; 0,96), $p = 0,0217$ – wynik istotny statystycznie. W ocenie badacza uzyskano podobne, istotne statystycznie wyniki, HR = 0,64 (95% CI: 0,49; 0,86). W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono wyniki z etapu pierwszej analizy.

W analizie wieloczynnikowej, potwierdzono, a nawet wzmocniono wyniki wskazujące na istotny wpływ leczenia (NIR vs PBO) na ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby, HR = 0,652 (95% CI: 0,496; 0,858). Ponadto wykazano, że obecność czynników ryzyka takich jak PSA, dehydrogenaza mleczanowa, fosfataza alkaliczna i obecność przerzutów w narządach wewnętrznych istotnie zwiększała ryzyko radiograficznej progresji choroby, w porównaniu z jego brakiem.

W badaniu *MAGNITUDE* przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych wyjściowych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych – dane te podsumowano na wykresie oraz w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych kohorty HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* [IA1] (*Chi 2023*).

Podgrupa	Mediana [mies.]		Liczba zdarzeń/N		HR (95% CI)
	NIR+AAP	PBO+AAP	NIR+AAP	PBO+AAP	
Cała kohorta HRR+					
HRR+	16,5	13,7	100/212	117/211	0,74 (0,57; 0,97)
Wiek					
<65 lat	13,9	13,9	32/61	30/62	1,01 (0,61; 1,66)
65-74 lata	19,4	13,6	34/88	57/100	0,58 (0,38; 0,89)
≥75 lat	16,4	10,9	34/63	30/49	0,76 (0,46; 1,24)
Rasa					
Azjatycka	22,0	10,9	9/29	22/41	0,48 (0,22; 1,05)
Biała	14,4	13,8	82/160	83/153	0,83 (0,61; 1,13)
Inna	18,4	9,0	9/23	12/17	0,47 (0,2; 1,14)
Status skali ECOG					
0	19,5	13,9	53/130	76/146	0,65 (0,46; 0,92)
1	13,1	10,5	47/82	41/65	0,84 (0,55; 1,28)
Wynik kwestionariusza BPI-SF (pyt. 3)					
0	16,7	16,8	47/108	53/103	0,75 (0,51; 1,12)
1-3	13,9	10,5	46/88	50/86	0,78 (0,52; 1,17)
≥3	13,7	13,7	6/14	14/22	0,68 (0,26; 1,79)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Podgrupa	Mediana [mies.]		Liczba zdarzeń/N		HR (95% CI)
	NIR+AAP	PBO+AAP	NIR+AAP	PBO+AAP	
Region geograficzny					
Azja, Pacyfik	19,5	13,8	17/43	27/52	0,64 (0,35; 1,17)
Europa	14,4	13,7	68/128	71/120	0,82 (0,58; 1,14)
Ameryka Płn. i Płn.	16,6	16,4	15/41	19/39	0,60 (0,3; 1,18)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach					
Tak	13,4	10,9	20/40	21/41	0,89 (0,48; 1,66)
Nie	16,6	13,8	70/172	96/170	0,71 (0,53; 0,96)
Wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy (AR)					
Tak	NO	4,3	2/8	3/4	0,19 (0,03; 1,23)
Nie	16,5	13,8	98/204	114/207	0,76 (0,58; 1,00)
Wcześniejsze stosowanie AAP					
Tak	13,9	14,6	23/47	26/45	0,95 (0,54; 1,67)
Nie	16,7	12,7	77/165	91/166	0,71 (0,52; 0,96)
Obecność przerzutów do narządów wewnętrznych					
Tak	11,0	8,1	34/51	22/39	1,03 (0,6; 1,77)
Nie	19,4	13,8	66/161	95/172	0,64 (0,47; 0,87)
Obecność przerzutów tylko do kości					
Tak	19,4	15,4	32/78	41/85	0,72 (0,45; 1,14)
Nie	14,8	10,9	68/134	76/126	0,73 (0,53; 1,02)
Liczba przerzutów do kości					
<10	19,4	15,4	54/127	65/128	0,76 (0,53; 1,10)
≥10	13,8	8,4	46/85	52/83	0,69 (0,47; 1,04)
Stężenie PSA powyżej mediany					
Tak	15,7	8,3	56/110	66/101	0,58 (0,4; 0,82)
Nie	16,7	18,2	44/102	51/110	0,93 (0,62; 1,40)
Rodzaj zmutowanego genu HRR					
BRCA	16,6	10,9	45/113	64/112	0,55 (0,38; 0,81)
Inne	14,8	16,4	55/99	53/99	0,99 (0,68; 1,45)

Wynik rPFS we wcześniej określonych podgrupach zdefiniowanych na podstawie charakterystyki początkowej nie wykazywał heterogeniczności efektu w podgrupach., w większości wyniki były zgodne z kierunkiem efektu dla całej populacji wskazując na zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej. Znamienne statystycznie wydłużenie rPFS stwierdzono u chorych w wieku 65-74 lat (HR = 0,58 [95%CI: 0,38; 0,89]), u chorych z wyjściowym

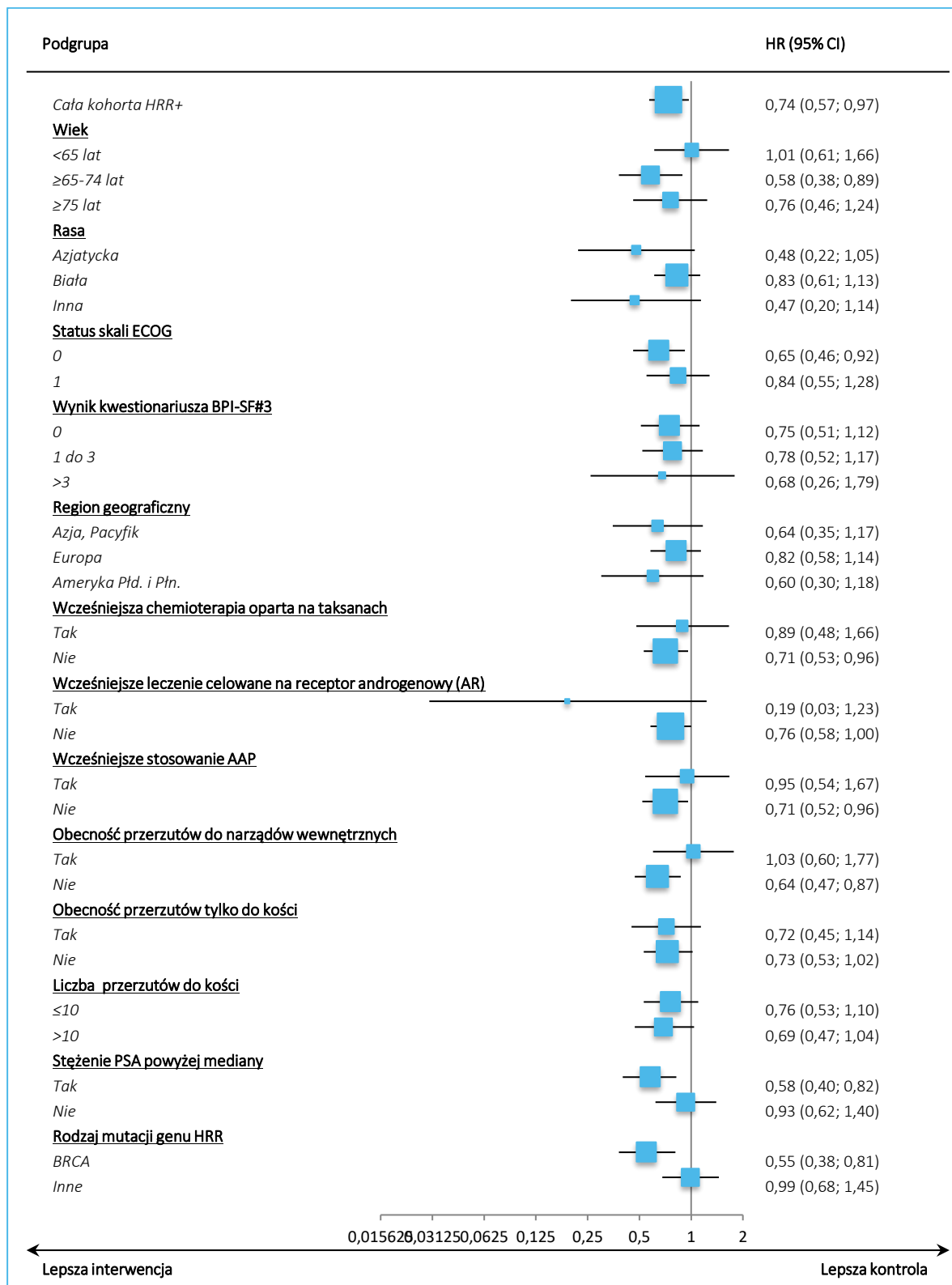
Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

statusem ECOG równym 0 (HR = 0,65 [95%CI: 0,46; 0,92]), u chorych wcześniej niestosujących chemioterapii opartej na taksanach (HR = 0,71 [95%CI: 0,53; 0,96]), ani AAP (HR = 0,71 [95%CI: 0,52; 0,96]), u chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych (HR = 0,64 [95%CI: 0,47; 0,87]) oraz u chorych z wyjściowym stężeniem PSA powyżej mediany (HR = 0,58 [95%CI: 0,40; 0,82]).

Największy efekt zaobserwowano w podgrupie z obecnością mutacji BRCA1/2. Mediana rPFS wynosiła 16,6 miesięcy w grupie NIR+AAP i 10,9 miesięcy w grupie PBO+AAP, HR = 0,55 (CI 95%: 0,38; 0,81) – poprawa rPFS w tej podgrupie była wyraźniejsza niż w całej kohorcie HRR+.

Wykres 6. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych kohorty HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* [IA1] (*Chi 2023*).



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Dla daty odcięcia 08.10.2021 przeprowadzono końcową analizę pierwszorzędowego punktu końcowego oraz pierwszą analizę *interim* dla drugorzędowych punktów końcowych. Osiągnięto istotność statystyczną w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) w podgrupie BRCA1/2 oraz w kohorcie HRR+. Jednak, z uwagi na brak istotności statystycznej w analizie drugorzędowych punktów końcowych, przeprowadzono następnie określoną protokołem drugą analizę *interim* (IA2) w celu ponownej oceny wpływu ocenianej interwencji na drugorzędowe punkty końcowe. W związku z tym, że w poprzedniej analizie osiągnięto już istotność statystyczną w analizie rPFS, w następnej analizie, zaplanowanej po wystąpieniu 170 zdarzeń w ocenie OS, nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego dla rPFS.

Dla IA2 analiza rPFS w populacji docelowej (**podgrupa z mutacją BRCA1/2**) w ocenie wykonanej przez BIRC wykazała zmniejszenie o 45% ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), p = 0,0007. Mediana rPFS wynosiła 19,5 miesięcy w grupie NIR+AAP oraz 10,9 miesięcy w grupie PBO+AAP. Znamienny statystycznie efekt ocenianej interwencji, wskazujący na wydłużenie czasu do radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji, został potwierdzony w ocenie badacza, HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,67), p < 0,0001 oraz w analizie wieloczynnikowej, HR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,71), p < 0,0001.

W analizie w całej **kohorcie HRR+** w ocenie BIRC mediana rPFS wynosiła 16,7 miesiąca w grupie NIR+AAP oraz 13,7 miesiąca w grupie PBO+AAP. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji (NIR+AAP), HR = 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), p = 0,0280. Podobne wyniki, wskazujące na istotne wydłużenie czasu do osiągnięcia ocenianego punktu końcowego w grupie interwencji, uzyskano w ocenie badacza, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p = 0,0001.

Przeprowadzono również analizę rPFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych wyjściowych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych w populacji docelowej, czyli w podgrupie BRCA1/2. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych podgrupy BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* [IA2] (*Chi 2023a*).

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Cała podgrupa BRCA1/2			
BRCA1/2	19,5	10,9	0,55 (0,39; 0,78)
Wiek			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
<65 lat	13,9	13,6	0,82 (0,45; 1,47)
65; 74 lata	29,3	9,7	0,34 (0,19; 0,60)
≥75 lat	16,5	9,0	0,71 (0,36; 1,40)
Rasa			
Azjatycka	NO	8,3	0,27 (0,10; 0,70)
Biała	16,5	11,0	0,65 (0,44; 0,97)
Inna	19,5	10,9	0,42 (0,14; 1,26)
Status skali ECOG			
0	22,5	11,2	0,41 (0,26; 0,65)
1	13,9	8,3	0,78 (0,44; 1,38)
Wynik kwestionariusza BPI; SF (pyt. 3)			
0	22,2	11,0	0,47 (0,29; 0,77)
1; 3	16,6	8,4	0,63 (0,37; 1,06)
≥3	NO	13,7	0,61 (0,13; 2,87)
Region geograficzny			
Azja, Pacyfik	NO	10,9	0,33 (0,14; 0,73)
Europa	16,7	8,7	0,59 (0,38; 0,92)
Ameryka Płn. i Płn.	19,6	12,4	0,75 (0,35; 1,61)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach			
Tak	13,4	13,7	0,98 (0,48; 2,02)
Nie	22,2	10,9	0,47 (0,31; 0,69)
Wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy (AR)			
Tak	NO	4,3	0,11 (0,01; 1,12)
Nie	19,5	11,0	0,57 (0,40; 0,81)
Wcześniejsze stosowanie AAP			
Tak	16,1	13,7	0,82 (0,41; 1,67)
Nie	19,6	8,4	0,49 (0,33; 0,73)
Obecność przerzutów do narządów wewnętrznych			
Tak	8,2	7,2	0,97 (0,51; 1,86)
Nie	25,1	11,1	0,41 (0,27; 0,62)
Obecność przerzutów tylko do kości			
Tak	25,1	16,4	0,56 (0,30; 1,04)
Nie	16,5	8,3	0,50 (0,33; 0,75)
Liczba przerzutów do kości			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
<10	22,2	13,6	0,53 (0,34; 0,84)
≥10	16,1	8,1	0,54 (0,32; 0,93)
Stężenie PSA powyżej mediany			
Tak	16,7	8,2	0,39 (0,23; 0,64)
Nie	22,0	13,8	0,65 (0,40; 1,06)

W analizie IA2 w całej podgrupie BRCA1/2 odnotowano 45% mniejsze ryzyko osiągnięcia rPFS w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, HR = 0.55 (95% CI: 0.39-0.78). Wyniki rPFS we podgrupach podgrupy BRCA1/2, zdefiniowanych na podstawie charakterystyki początkowej były zgodne z kierunkiem efektu dla całej analizowanej populacji wskazując na zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji względem grupy kontrolnej. W wielu podgrupach uzyskane wyniki były znamienne statystycznie. Istotne wydłużenie czasu do wystąpienia radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji odnotowano m.in. u pacjentów z wyjściowym stężeniem PSA powyżej mediany, u osób rasy azjatyckiej, u chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych, u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG równym 0 oraz u osób w wieku 65-74 lat. Znamienne statystycznie wyniki odnotowano także u chorych nieotrzymujących wcześniej chemioterapii opartej na taksanach, leczenia celowanego na AR ani AAP. Dla pozostałych podgrup, w których wynik nie osiągnął istotności statystycznej, kierunek efektu był zgodny z zaobserwowanym w całej podgrupie BRCA1/2 i wskazywał na zmniejszenie ryzyka wystąpienia radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie NIR+AAP.

5.4.3 Czas do progresji objawów (TSP)

Wyniki analizy czasu do progresji objawów (TSP) z badania *MAGNITUDE* przedstawiono w tabeli poniżej. Zaprezentowano wyniki dla populacji docelowej raportu (podgrupa pacjentów BRCA1/2) oraz dla całej populacji pacjentów z obecnymi mutacjami (kohorta HRR+).

Tabela 28. Czas do progresji choroby (TSP); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO [REDACTED]	19,8 [REDACTED]	0,68 (0,42; 1,11), p = 0,1224
HRR+	NO [REDACTED]	NO [REDACTED]	0,69 (0,47; 0,99), p = 0,0444

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
BRCA1/2	NO ██████████	23,6 ██████████	0,54 (0,35; 0,85), p = 0,0071
HRR+	NO ██████████	30,6 ██████████	0,60 (0,42; 0,84), p = 0,0029
FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b, Chi 2023c i CSR</i>)			
BRCA1/2	██████████	██████████	0,562 (0,371; 0,849), p = 0,0056
HRR+	██████████	██████████	██████████

[^] dane z CSR;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*.

W populacji chorych z **mutacją BRCA1/2** wyniki pierwszej analizy *interim* wskazują na około 30% wydłużenie czasu do progresji objawów w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, HR = 0,68 (95% CI, 0,42; 1,11), jednak wynik nie był istotny statystycznie p = 0,1224. W tej podgrupie nie osiągnięto mediany TSP w grupie PBO+AAP, a w grupie NIR+AAP mediana wynosiła 19,8 miesięcy. W drugiej analizie *interim* mediana w grupie niraparybu wciąż nie została osiągnięta, przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 23,6 miesięcy. Oszacowany hazard względny pomiędzy grupami interwencji względem kontroli wskazywał na korzyść ze stosowania niraparybu, HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,85), a wynik osiągnął istotność statystyczną: p = 0,0071. W analizie końcowej potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie TSP w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, HR = 0,562 (95% CI: 0,371; 0,849), p = 0,0056.

W **populacji ITT (HRR+)** uzyskano podobnej wielkości wydłużenie TSP w grupie interwencji względem kontroli, HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 0,99) dla pierwszej analizy *interim* i HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,84) dla drugiej analizy, a wynik był istotny statystycznie zarówno w IA1 (p = 0,0444) jak i IA2 (p = 0,0029). Podobnie jak w przypadku OS, w momencie pierwszego odcięcia danych wyniki były niedojrzałe i nie osiągnięto mediany TSP w żadnej z grup, natomiast w czasie drugiego odcięcia danych w grupie PBO+AAP mediana TSP wyniosła 30,6 miesięcy, a w grupie NIR+AAP nie została osiągnięta. ██████████

5.4.4 Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC)

Wyniki analizy czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) z badania *MAGNITUDE* dla populacji docelowej raportu, czyli pacjentów z mutacją BRCA1/2, oraz dla całej populacji pacjentów z obecnymi mutacjami (kohorta HRR+) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO ██████████	26,0 ██████████	0,58 (0,33; 1,01), p = 0,05
HRR+	NO ██████████	26,0 ██████████	0,59 (0,39; 0,89), p = 0,0108
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
BRCA1/2	NO ██████████	27,3 ██████████	0,56 (0,35; 0,90), p = 0,0152
HRR+	NO ██████████	NO ██████████	0,67 (0,47; 0,94), p = 0,0206
FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b, Chi 2023c</i> i CSR)			
BRCA1/2	██████████	██████████	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192
HRR+	██████████	██████████	██████████

^ dane z CSR;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*.

Prezentowane wyniki pierwszej analizy *interim* wskazują na wydłużenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami o około 40% w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP w **podgrupie BRCA1/2**, HR = 0,58 (95% CI: 0,33; 1,01), p = 0,0495. Podobny efekt zaobserwowano w całej kohorcie pacjentów **HRR+**: HR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,89), p = 0,0108. Nie osiągnięto mediany w grupie NIR+AAP, a w grupie PBO+AAP mediana TCC wynosiła 26,0 miesięcy – zarówno w podgrupie BRCA1/2, jak i w kohorcie HRR+.

W dłuższym okresie obserwacji w **podgrupie BRCA1/2** chemioterapię otrzymało 44 (39,3%) pacjentów w grupie PBO+AAP oraz 28 (24,8%) w grupie NIR+AAP. Zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej, HR wyniósł 0,56 (95% CI: 0,35; 0,90), p = 0,0152. Mediana TCC nie została osiągnięta w grupie interwencji i wynosiła 27,3 miesięcy w grupie kontrolnej. 16 pacjentów w grupie PBO+AAP otrzymało następnie leczenie inhibitorem PARP i nigdy nie otrzymało chemioterapii, z kolei w grupie NIR+AAP takiego leczenia nie otrzymał żaden pacjent, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki [CSR]. W analizie końcowej chemioterapię otrzymało 51 (59,3%) pacjentów w grupie PBO+AAP oraz 34 (56,7%) w grupie NIR+AAP.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie TCC w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej: HR = 0,598 (95% CI: 0,387; 0,924), p = 0,0192.

W populacji HRR+ do daty odcięcia danych odnotowano, że więcej pacjentów w grupie PBO+AAP otrzymało chemioterapię (77, 36,5%) niż w grupie NIR+AAP (57, 26,9%). Mediana TCC nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup. Stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie TCC w grupie interwencji (NIR+AAP) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO+AAP), HR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,94), p = 0,0206.

5.4.5 Czas do progresji PSA (TPSA)

W badaniu *MAGNITUDE* oceniano również czas do progresji PSA (TPSA), czyli czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3. Dostępne są dane dla populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz dla całej kohorty HRR+. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Czas do progresji PSA (TPSA); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.

Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO	9,2	0,46 (0,30; 0,69), p < 0,001
HRR+	18,5	9,3	0,57 (0,43; 0,76), p < 0,001
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i> i CSR)			
BRCA1/2	18,4	9,2	0,48 (0,33; 0,70), p < 0,0001
HRR+			
FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (CSR)			
BRCA1/2			
HRR+			

[^] dane z CSR;

IA1 – pierwsza analiza interim; IA2 – druga analiza interim.

U chorych z mutacją BRCA1/2 mediana czasu do progresji PSA nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP na etapie IA1, a w grupie PBO+AAP wyniosła 9,2 miesiąca. Już na tym etapie wykazano istotne statystycznie wydłużenie TPSA w grupie niraparybu względem grupy kontrolnej, HR = 0,46 (95% CI: 0,30;

0,69), $p < 0,001$. W dłuższym okresie obserwacji (druga analiza *interim*) potwierdzono wcześniejsze wnioski – leczenie NIR+AAP istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji PSA w porównaniu do PBO+AAP, HR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,70), $p < 0,0001$. Mediany czasu do progresji PSA na tym etapie badania wyniosła 18,4 i 9,2 miesiące odpowiednio w grupach interwencji i kontroli.

W całej **populacji HRR+** uzyskano podobne wyniki wskazujące na znamienne statystycznie wydłużenie czasu do progresji PSA w grupie NIR+AAP względem PBO+AAP, [REDACTED] w pierwszej analizie *interim*, HR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,76), $p < 0,001$ [REDACTED].

5.4.6 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono w populacji pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono chorobę mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1. Liczebność analizowanej populacji wynosiła dla podgrupy BRCA1/2: N = 56 w grupie NIR+AAP oraz N = 48 w PBO+AAP, a dla całej kohorty HRR+: N = 92 oraz N = 82, odpowiednio w grupach NIR+AAP i PBO+AAP. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie z etapu pierwszej analizy *interim* w badaniu *MAGNITUDE* w podgrupie BRCA1/2 oraz w kohorcie HRR+ na podstawie publikacji *Chi 2023*.

Tabela 31. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* [IA1].

Oceniany parametr	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
BRCA1/2				
ORR	29/56 (51,8%)	15/48 (31,3%)	1,66 (1,02; 2,70) p = 0,0433	0,21 (0,02; 0,39) NNT = 5 (3; 50) p = 0,0298
			p = 0,035 [^]	
CR	10/56 (17,9%)	7/48 (14,6%)	1,22 (0,51; 2,97) p = 0,6540	0,03 (-0,11; 0,17) p = 0,6503
PR	19/56 (33,9%)	8/48 (16,7%)	2,04 (0,98; 4,23) p = 0,0565	0,17 (0,01; 0,34) p = 0,0377
HRR+				
ORR	55/92 (59,7%)	23/82 (28,1%)	2,13 (1,45; 3,13) p = 0,0001	0,32 (0,18; 0,46) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Oceniany parametr	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
CR	20/92 (21,7%)	9/82 (11,0%)	1,98 (0,96; 4,10) p = 0,0658	0,11 (0,00; 0,22) p = 0,0510
PR	35/92 (38,0%)	14/82 (17,1%)	2,23 (1,29; 3,84) p = 0,0039	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0014

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Chi 2022*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. *overall response rate*), CR – odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *partial response*);

IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*.

W podgrupie BRCA1/2 z wyjściowo mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą – CR lub odpowiedź częściową – PR) w momencie pierwszej analizy *interim* uzyskano u 52% pacjentów w grupie NIR+AAP oraz u 31% w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP: RB = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 3; 50), p = 0,0433. Poszczególne rodzaje odpowiedzi, CR i PR, również występowały częściej w grupie NIR+AAP niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Podobny efekt zaobserwowano w całej kohorcie HRR+ – obiektywną odpowiedź na leczenie (CR lub PR) zaobserwowano u 60% pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą w grupie NIR+AAP w porównaniu do 28% pacjentów w grupie PBO+AAP. W grupie interwencji zaobserwowano podwojenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi, a różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną, RB = 2,13 (95% CI: 1,45; 3,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p = 0,001).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji (druga analiza *interim*) w podgrupie BRCA1/2 na podstawie publikacji *Chi 2023a*.

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* [IA2].

Oceniany parametr	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
BRCA1/2				
ORR	28/56 (50,0%)	15/48 (31,3%)	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR.

W momencie drugiej analizy *interim* w podgrupie BRCA1/2 z wyjściowo mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie uzyskano u 50,0% pacjentów w grupie NIR+AAP oraz u 31,3% w grupie PBO+AAP. Odnotowana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, jednak wynik

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

liczbowy wskazywał na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji (NIR+AAP) a wartości były zbliżone do wyników pierwszej analizy *interim*, RB = 1,60 (95% CI: 0,98; 2,62), p = 0,0626.

[Redacted text block]

Tabela 33. [Redacted]


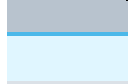
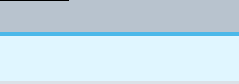
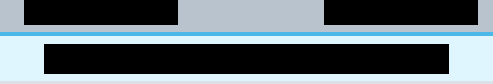
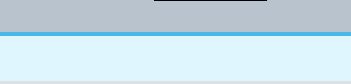

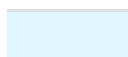
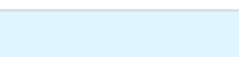
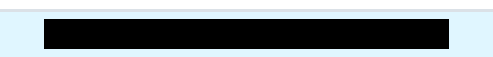
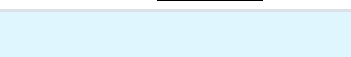
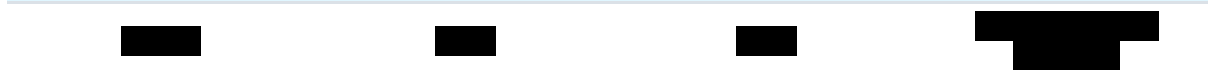




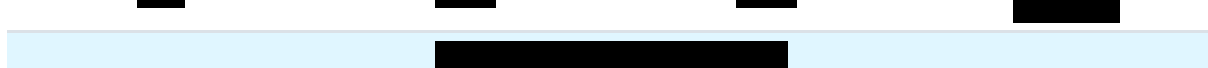
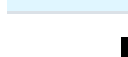
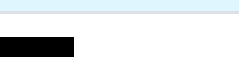





















[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4.7 [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 34. 

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

5.4.8 Jakość życia

W badaniu *MAGNITUDE* ocenę jakości życia wykonywano za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów: FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L, były to punkty oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*). Kwestionariusz FACT-P to narzędzie specyficzne dla raka gruczołu krokowego, dotyczące funkcjonalnej oceny terapii nowotworów. Wyższa ocena wyniku w formie punktacji wskazuje na lepszą jakość życia, a zmniejszenie się punktacji oznacza pogorszenie się stanu pacjenta. Wyniki dotyczące oceny tym kwestionariuszem zawiera doniesienie konferencyjne *Chi 2022*, a wyniki czasu do pogorszenia całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P przedstawiono dodatkowo w publikacji *Chi 2023a* oraz w materiałach CSR. Ocenę czasu do progresji bólu oceniano za pomocą kwestionariusza BPI-SF, pytanie nr 3 (najgorszy ból w ciągu 24 godzin). Wyniki dotyczące tej oceny pochodzą z publikacji *Chi 2023a* oraz z doniesienia konferencyjnego *Chi 2023b* (analiza końcowa), a także z dokumentu CSR. Wyniki oceny jakości życia prezentowane są dla całej populacji pacjentów HRR+ oraz podgrupy BRCA1/2.

W trakcie badania *compliance* dla oceny kwestionariuszami FACT-P, BPI-SF i EQ-5D-5L przekroczył 80% do 23 cyklu leczenia w obu grupach.

W momencie rozpoczęcia badania wyniki dotyczące jakości życia (HRQoL) były porównywalne pomiędzy grupami i większość pacjentów raportowała stosunkowo niewielkie nasilenie objawów oraz związane z tym ograniczenia w funkcjonowaniu. Przed rozpoczęciem leczenia wyniki w kwestionariuszu BPI-SF, pytanie 3 (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin) wskazywały na brak lub łagodne nasilenie bólu, średnia punktacja była równa 1,25 (SD: 1,71) dla grupy NIR+AAP oraz 1,13 (SD: 1,66) dla grupy PBO+AAP. Niewielkie nasilenie bólu utrzymywało się w czasie trwania badania, nie zaobserwowano zmiany nasilenia bólu przekraczającej próg minimalnie istotnej klinicznie zmiany w prezentowanym okresie obserwacji. Podobnie analiza nasilenia bólu pomiędzy grupami NIR+AAP vs PBO+AAP nie wykazała różnic

przekraczających próg minimalnej istotności klinicznej, wskazując na podobne nasilenie dolegliwości bólowych w grupie interwencji i w grupie kontrolnej.

W badaniu *MAGNITUDE* oceniano progresję bólu u chorych leczonych NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP za pomocą oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (ang. *time to worst pain intensity*), czyli zmiany wyniku oceny największej intensywności bólu – pytanie 3 kwestionariusza BPI-SF, oraz za pomocą oceny czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. *time to pain interference progression*) – zmiana wyniku oceny wpływu bólu na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF. Na etapie pierwszej analizy *interim* (IA1) dostępne były tylko wyniki oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu w całej populacji HRR+ (wyniki w CSR). Natomiast dla drugiej analizy *interim* (IA2) dostępne są wyniki czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu oraz czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, zarówno w całej populacji HRR+, jak i populacji chorych z mutacją BRCA1/2 (dane z publikacji *Chi 2023a* oraz CSR). Z kolei w analizie końcowej zaprezentowano wyniki u chorych z mutacją BRCA1/2 (doniesienie konferencyjne *Chi 2023b* oraz CSR). Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Czas do progresji bólu wg BPI-SF; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* (dane z CSR i *Chi 2023a*).

Oceniany parametr	NIR+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (CSR)			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], HRR+	██████████	██████████	██████████
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i> , CSR)			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	NO ██████████	22,1 ██████████	0,70 (0,44; 1,12), p = 0,1338
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], HRR+	██████████	██████████	██████████
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	██████████	██████████	0,67 (0,40; 1,12), p = 0,1275
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], HRR+	bd.	bd.	bd.
FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b</i>)			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	██████████	██████████	0,81 (0,52; 1,25), ██████████

Oceniany parametr	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], HRR+	██████████	██████████	██████████
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	██████████	██████████	0,77 (0,48; 1,23), ██████████
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], HRR+	██████████	██████████	██████████

[^] dane z CSR;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza *interim*; IA2 – druga analiza *interim*.

W badaniu *MAGNITUDE* zaobserwowano widoczny trend wskazujący na wydłużanie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu w grupie NIR+AAP względem grupy PBO+AAP, HR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,12) w IA2 u pacjentów z mutacją **BRCA1/2**, ale wynik nie był istotny statystycznie: p = 0,1338. Podobny trend wskazujący na korzyść terapii NIR+AAP, również nieistotny statystycznie, zaobserwowano w całej **kohortcie HRR+**. U chorych z mutacją **BRCA1/2** leczonych NIR+AAP zaobserwowano również wydłużenie czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta w porównaniu do chorych z grupy PBO+AAP (IA2), HR = 0,67 (95% CI: 0,40; 1,12), jednak i w tym przypadku wynik nie był istotny statystycznie: p = 0,1275. W analizie końcowej, w dłuższym okresie obserwacji, u chorych z mutacją **BRCA1/2** leczonych NIR+AAP potwierdzono wydłużenie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu, HR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,25), a także czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, HR = 0,77 (95% CI: 0,48; 1,23), w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak również w tym punkcie odcięcia danych wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej, odpowiednio ██████████ ██████████.

W badaniu *MAGNITUDE* oceniano również czas do ogólnego pogorszenia (TTD, z ang. *Time to Deterioration*) jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – za istotne klinicznie pogorszenie jakości życia przyjęto uzyskanie całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P ≤ 10 (FACT-P Total Score). Dla pierwszego odcięcia danych dostępny jest wynik w populacji HRR+, a dla drugiego odcięcia danych – wyniki dla populacji HRR+ i podgrupy chorych a mutacją **BRCA1/2**. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 36. Czas do pogorszenia wg FACT-P; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* (publikacja *Chi 2023a* oraz dane z CSR).

Oceniany parametr	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana, 95% CI [miesiące]	Mediana (95% CI) [miesiące]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (CSR)			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów **BRCA 1/2**, u których nie jest wskazana chemioterapia

Oceniany parametr	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana, 95% CI [miesiące]	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), HRR+	██████████	██████████	██████████
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), BRCA1/2	5,5 (2,9, 7,5)	6,1 (3,8, 11,1)	1,07 (0,76; 1,50), p = 0,7144
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), HRR+	██████████	██████████	██████████

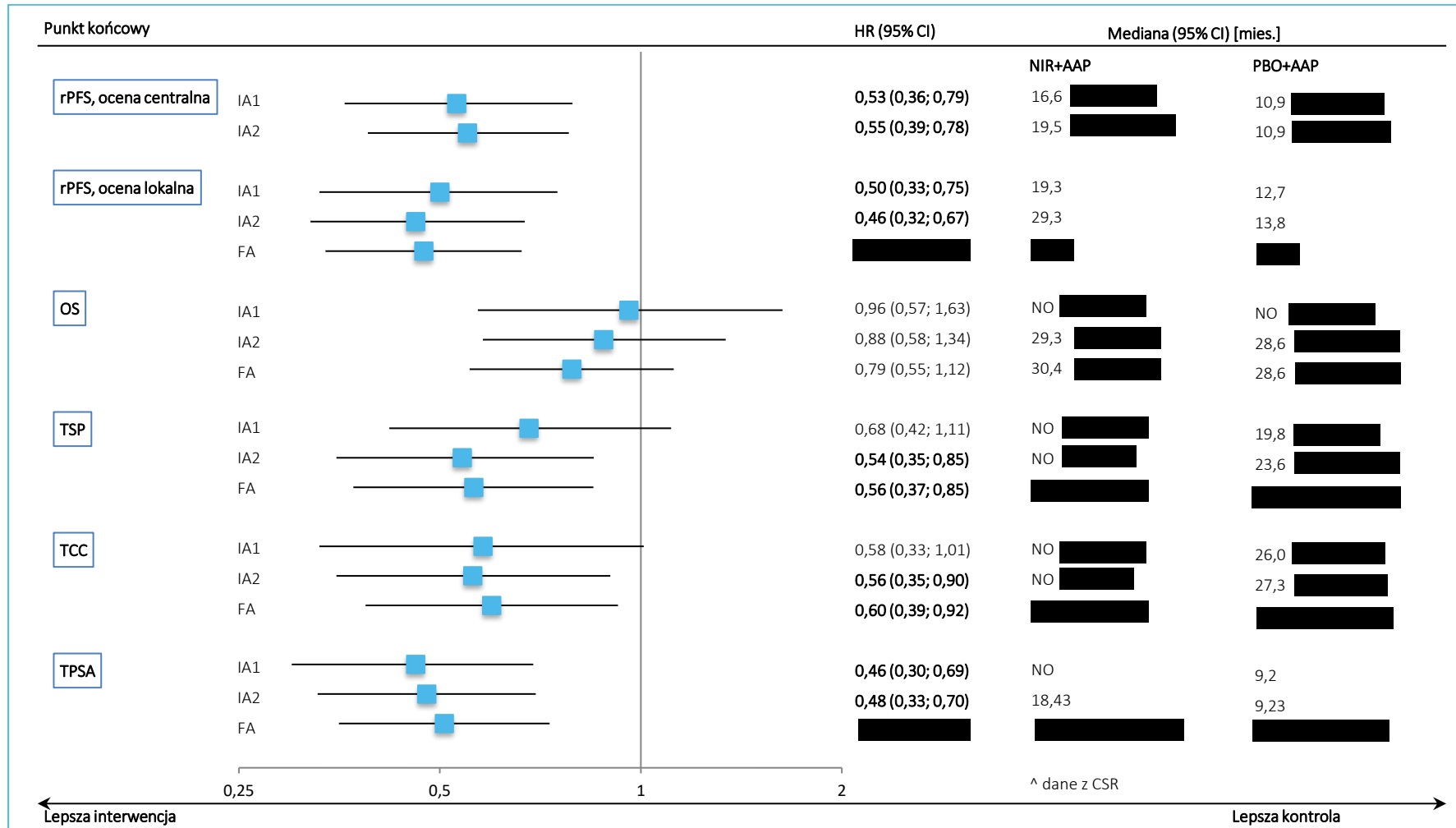
[^] dane z CSR.

Ocena jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza FACT-P nie wykazała znamiennej różnicy między grupami NIR+AAP oraz PBO+AAP. W trakcie całego prezentowanego okresu obserwacji zmiana wyniku kwestionariusza nie przekroczyła progu minimalnej klinicznie istotnej zmiany w żadnej z grup. Ogółem w trakcie badania jakość życia nie uległa istotnej zmianie. Czas do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P (dane z CSR) nie różnił się istotnie między grupami, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,50), p = 0,7144 w populacji z mutacją BRCA1/2 (IA2).

5.4.9 Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej w badaniu *MAGNITUDE*

W badaniu *MAGNITUDE* wykazano znamienne większą skuteczność terapii NIR+AAP względem PBO+AAP we wpływie na wydłużanie czasu do radiograficznej progresji choroby (zarówno w zakresie oceny centralnej jak i lokalnej). Niraparyb + AAP wpływał również na istotnie większe wydłużenie czasu do progresji objawów (TSP), progresji PSA (TPSA) oraz czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). Liczbowo więcej chorych leczonych NIR+AAP uzyskiwało odpowiedź na leczenie. W przypadku oceny przeżycia całkowitego (OS) wykazano wydłużenie czasu przeżycia u chorych leczonych NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, mediana OS była większa w grupie niraparybu niż kontroli, ale różnica na korzyść NIR+AAP nie przekroczyła progu znamienności statystycznej. Wyniki analizy końcowej zostały zaprezentowane na podstawie doniesienia konferencyjnego. W doniesieniu tym potwierdzono wydłużenie przeżycia u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP – mediana OS była większa w grupie NIR+AAP, oszacowany hazard względny zgonu wskazywał na korzyść takiej terapii, jednak wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej.

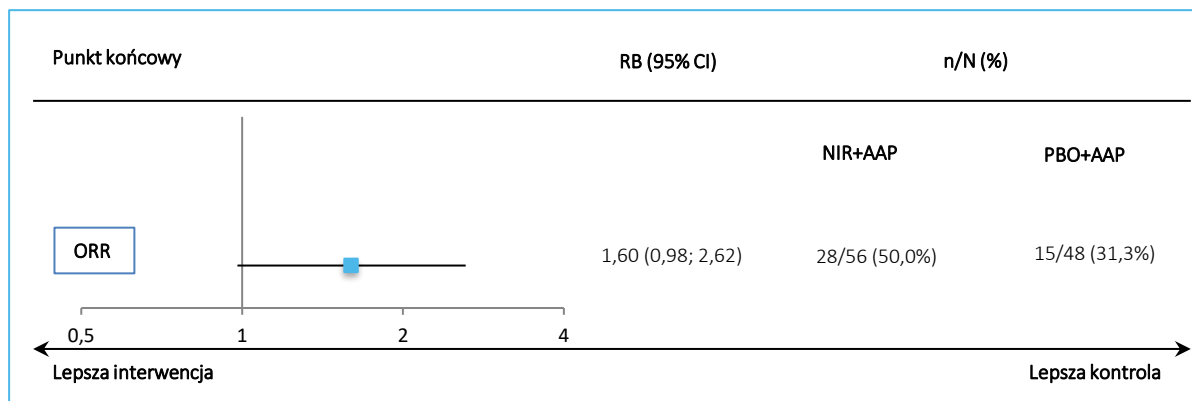
Wykres 7. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej; populacja BRCA1/2 – ocena progresji choroby i przeżycia całkowitego; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 8. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej – ocena odpowiedzi na leczenie; populacja BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE*.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

5.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *MAGNITUDE* wyniki analizy bezpieczeństwa dostępne były dla daty pierwszego odcięcia danych 08.10.2021 (publikacja *Chi 2023* oraz doniesienie konferencyjne *Chi 2022*) oraz dla drugiego odcięcia danych 17.06.2022 (publikacja *Chi 2023a*). Również w końcowej analizie [FA] (doniesienia konferencyjne *Chi 2023b* i *Chi 2023c*) przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa i zaznaczono, że nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Mediana czasu obserwacji w momencie pierwszej analizy *interim* wynosiła 18,6 miesięcy, dla drugiej analizy *interim* – 26,8 miesięcy, a dla końcowej – 35,9 miesięcy. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie mITT, czyli w obrębie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu *MAGNITUDE* wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, liczebność grup w analizie bezpieczeństwa wyniosła: dla grupy interwencji, NIR+AAP: N = 212, oraz dla grupy kontrolnej, PBO+AAP: N = 211. Wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano dla całej populacji HRR+.

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był zgodny z poprzednimi doniesieniami oraz ze znanym profilem działań niepożądanych dla poszczególnych substancji, w badaniu nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowana w obu przeprowadzonych analizach (IA1, IA2 oraz FA) była podobna i poniżej zaprezentowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, czyli:

- z analizy końcowej wyniki dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych oraz wyniki dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) bez względu na nasilenie oraz o nasileniu ≥ 3 stopnia – doniesienie *Chi 2023b* (prezentacja),
- z drugiej analizy *interim* wyniki dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych – publikacja *Chi 2023a*.

W analizie bezpieczeństwa obliczano ryzyko względne (RR) wystąpienia danego zdarzenia i różnicę ryzyka (RD) pomiędzy grupami NIR+AAP vs PBO+AAP. W przypadku istotnego statystycznie wyniku obliczano parametr NNH/NNT. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Wyniki oceny częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *MAGNITUDE* dla kohorty HRR+ podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki pochodzą z momentu analizy końcowej, której wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2023b* (prezentacja). Przedstawiono również dane z

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

wcześniejszego odcięcia (IA2) dla istotnych AEs – związanych z leczeniem oraz zgonów w trakcie leczenia, dla których nie przedstawiono wyników w analizie końcowej.

Tabela 37. Częstość zdarzeń niepożądanych; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* (*Chi 2023b*).

Badanie	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs ogółem	212/212 (100,0%)	205/211 (97,2%)	1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0229	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 36 (20; 231) p = 0,0207
TEAEs związane z leczeniem [^]	165/212 (77,8%)	121/211 (57,3%)	1,36 (1,18; 1,56) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,29) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001
TEAEs 3-4 stopnia	157/212 (74,1%)	108/211 (51,2%)	1,45 (1,24; 1,69) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
SAEs	100/212 (47,2%)	65/211 (30,8%)	1,53 (1,20; 1,96) p = 0,0007	0,16 (0,07; 0,26) NNH = 7 (4; 14) p = 0,0005
AESI	179/212 (84,4%)	136/211 (64,5%)	1,31 (1,17; 1,47) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do zakończenia	39/212 (18,4%)	17/211 (8,1%)	2,28 (1,33; 3,91) p = 0,0026	0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 26) p = 0,0015
Zgony w trakcie leczenia [^]	29/212 (13,7%)	23/211 (10,9%)	1,25 (0,75; 2,10) p = 0,3856	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3836
Zgony z powodu TEAEs	22/212 (10,4%)	10/211 (4,7%)	2,19 (1,06; 4,51) p = 0,0336	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 18 (10; 159) p = 0,0273
– związane z leczeniem	1/212 (0,5%)	1/211 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,81) p = 0,9973	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9973
– związane z COVID-19	10/212 (4,7%)	2/211 (0,9%)	4,98 (1,10; 22,44) p = 0,0368	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 159) p = 0,0186
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania NIR/PBO	109/212 (51,4%)	60/211 (28,4%)	1,81 (1,41; 2,32) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
AEs prowadzące do redukcji dawki NIR/PBO	43/212 (20,3%)	8/211 (3,8%)	5,35 (2,58; 11,10) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
AEs prowadzące do zakończenia NIR/PBO	39/212 (18,4%)	14/211 (6,6%)	2,77 (1,55; 4,95) p = 0,0006	0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 18) p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z IA2 z publikacji *Chi 2023a*; zgony w trakcie leczenia (*on study treatment*) definiowano jako zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W badaniu *MAGNITUDE* w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06), $p = 0,0229$, NNH = 36, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96), $p = 0,0007$, NNH = 7. Znamienne statystycznie częściej w grupie NIR+AAP raportowano TEAEs związane z leczeniem, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56), $p < 0,0001$, NNH = 5.

TEAEs w grupie interwencji istotnie częściej prowadziły do redukcji dawki leku: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10), $p < 0,0001$, NNH = 7, czasowego wstrzymania leczenia, RR = 1,81 (95% CI: 1,41; 2,32), $p < 0,0001$, NNH = 5, lub trwałego zakończenia leczenia: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95), $p = 0,0006$, NNH = 9. Najczęstszymi AEs skutkującymi czasowym przerwaniem leczenia lub redukcją dawki NIR/PBO była niedokrwistość oraz inne schorzenia hematologiczne (małopłytkowość i neutropenia).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, natomiast zgony spowodowane TEAEs raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), $p = 0,0336$, NNH = 18.

5.5.2 Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych

W publikacji *Chi 2023a* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *MAGNITUDE* z częstością $> 10\%$ w grupie interwencji (NIR+AAP). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych z częstością $> 10\%$; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie *MAGNITUDE* (*Chi 2023a*).

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs bez względu na stopień nasilenia				
Niedokrwistość	106/212 (50,0%)	48/211 (22,7%)	2,20 (1,66; 2,92) $p < 0,0001$	0,27 (0,18; 0,36) NNH = 4 (3; 6) $p < 0,0001$
Nadciśnienie	70/212 (33,0%)	47/211 (22,3%)	1,48 (1,08; 2,03) $p = 0,0148$	0,11 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 44) $p = 0,0128$
Zaparcia	70/212 (33,0%)	33/211 (15,6%)	2,11 (1,46; 3,05) $p < 0,0001$	0,17 (0,09; 0,25) NNH = 6 (4; 11) $p < 0,0001$

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	63/212 (29,7%)	40/211 (19,0%)	1,57 (1,11; 2,22) p = 0,0112	0,11 (0,03; 0,19) NNH = 10 (6; 38) p = 0,0093
Nudności	52/212 (24,5%)	31/211 (14,7%)	1,67 (1,12; 2,50) p = 0,0124	0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 43) p = 0,0102
Małopłytkowość	49/212 (23,1%)	20/211 (9,5%)	2,44 (1,50; 3,96) p = 0,0003	0,14 (0,07; 0,21) NNH = 8 (5; 15) p = 0,0001
Duszność	38/212 (17,9%)	14/211 (6,6%)	2,70 (1,51; 4,84) p = 0,0008	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 9 (6; 20) p = 0,0003
Bóle pleców	36/212 (17,0%)	47/211 (22,3%)	0,76 (0,52; 1,13) p = 0,1727	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,1696
Astenia	35/212 (16,5%)	21/211 (10,0%)	1,66 (1,00; 2,75) p = 0,0501	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0455
Spadek apetytu	33/212 (15,6%)	15/211 (7,1%)	2,19 (1,23; 3,91) p = 0,0081	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 12 (7; 41) p = 0,0056
Bóle stawów	32/212 (15,1%)	23/211 (10,9%)	1,38 (0,84; 2,28) p = 0,2026	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1987
Neutropenia	32/212 (15,1%)	15/211 (7,1%)	2,12 (1,19; 3,80) p = 0,0114	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 49) p = 0,0084
Wymioty	31/212 (14,6%)	16/212 (7,6%)	1,93 (1,09; 3,42) p = 0,0246	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 92) p = 0,0204
Hipokaliemia	29/212 (13,7%)	21/212 (10,0%)	1,37 (0,81; 2,33) p = 0,2380	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2343
Zawroty głowy (dizziness)	27/212 (12,7%)	13/211 (6,2%)	2,07 (1,10; 3,90) p = 0,0247	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 97) p = 0,0200
Hiperglikemia	25/212 (11,8%)	18/211 (8,5%)	1,38 (0,78; 2,46) p = 0,2698	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2662
Bezsennaść	24/212 (11,3%)	8/211 (3,8%)	2,99 (1,37; 6,49) p = 0,0058	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 14 (8; 40) p = 0,0031
Ból kości	23/212 (10,8%)	24/211 (11,4%)	0,95 (0,56; 1,64) p = 0,8635	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,8635
Podwyższona aktywność ALP we krwi	23/212 (10,8%)	16/211 (7,6%)	1,43 (0,78; 2,63) p = 0,2490	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2447
Leukopenia	23/212 (10,8%)	5/211 (2,4%)	4,58 (1,77; 11,82) p = 0,0017	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0004

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie układu moczowego	22/212 (10,4%)	18/211 (8,5%)	1,22 (0,67; 2,20) p = 0,5173	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5161
Spadek masy ciała	22/212 (10,4%)	7/211 (3,3%)	3,13 (1,37; 7,17) p = 0,0070	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 44) p = 0,0037
Limfopenia	22/212 (10,4%)	4/211 (1,9%)	5,47 (1,92; 15,61) p = 0,0015	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 12 (8; 26) p = 0,0002
Upadek	16/212 (7,5%)	29/211 (13,7%)	0,55 (0,31; 0,98) p = 0,0427	-0,06 (-0,12; 0,00) NNT = 17 (9; 289) p = 0,0379
Podwyższona aktywność ALT	11/212 (5,2%)	22/211 (10,4%)	0,50 (0,25; 1,00) p = 0,0501	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0437
AEs o nasileniu 3-4 stopnia				
Niedokrwistość	64/212 (30,2%)	18/211 (8,5%)	3,54 (2,17; 5,76) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Nadciśnienie	33/212 (15,6%)	26/211 (12,3%)	1,26 (0,78; 2,04) p = 0,3373	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3350
Zaparcia	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)	2,99 (0,12; 72,88) p = 0,5022	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Zmęczenie	8/212 (3,8%)	11/211 (5,2%)	0,72 (0,30; 1,76) p = 0,4769	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4746
Nudności	1/212 (0,5%)	1/211 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,81) p = 0,9973	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9973
Małopłytkowość	16/212 (7,5%)	5/211 (2,4%)	3,18 (1,19; 8,54) p = 0,0213	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 94) p = 0,0134
Duszność	5/212 (2,4%)	4/211 (1,9%)	1,24 (0,34; 4,57) p = 0,7421	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7415
Bóle pleców	6/212 (2,8%)	2/211 (0,9%)	2,99 (0,61; 14,63) p = 0,1772	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1538
Astenia	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)	2,99 (0,31; 28,47) p = 0,3418	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3162
Spadek apetytu	2/212 (0,9%)	1/211 (0,5%)	1,99 (0,18; 21,79) p = 0,5728	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5646
Bóle stawów	1/212 (0,5%)	2/211 (0,9%)	0,50 (0,05; 5,45) p = 0,5676	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5597
Neutropenia	14/212 (6,6%)	5/211 (2,4%)	2,79 (1,02; 7,60) p = 0,0452	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 322) p = 0,0344
Wymioty	2/212 (0,9%)	2/211 (0,9%)	1,00 (0,14; 7,00) p = 0,9962	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9962

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokaliemia	8/212 (3,8%)	7/211 (3,3%)	1,14 (0,42; 3,08) p = 0,8000	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7998
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)	2,99 (0,12; 72,88) p = 0,5022	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Hiperglikemia	7/212 (3,3%)	2/211 (0,9%)	3,48 (0,73; 16,58) p = 0,1168	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0919
Bezsensowność	0/212 (0,0%)	0/211 (0,0%)	-	-
Ból kości	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)	3,98 (0,45; 35,32) p = 0,2148	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1773
Podwyższona aktywność ALP we krwi	12/212 (5,7%)	5/211 (2,4%)	2,39 (0,86; 6,66) p = 0,0961	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0835
Leukopenia	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)	3,98 (0,45; 35,32) p = 0,2148	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1773
Zakażenie układu moczowego	7/212 (3,3%)	4/211 (1,9%)	1,74 (0,52; 5,86) p = 0,3702	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3628
Spadek masy ciała	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)	2,99 (0,31; 28,47) p = 0,3418	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3162
Limfopenia	9/212 (4,2%)	2/211 (0,9%)	4,48 (0,98; 20,48) p = 0,0532	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0319
Upadek (<i>fall</i>)	2/212 (0,9%)	6/211 (2,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1735	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1509
Podwyższona aktywność ALT	0/212 (0,0%)	10/211 (4,7%)	0,05 (0,00; 0,80) p = 0,0347	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 22 (13; 58) p = 0,0019

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ALP – fosfataza alkaliczna, ALT – aminotransferaza alaninowa.

Do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP należały: niedokrwistość (50,0% vs 22,7%), nadciśnienie (33,0% vs 22,3%) i zaparcia (33,0% vs 15,6%). Niedokrwistość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 2,20 (95% CI: 1,66; 2,92), p < 0,0001, NNH = 4. 27,4% pacjentów w grupie interwencji oraz 5,2% pacjentów w grupie kontrolnej wymagało transfuzji krwi. Podobnie, inne hematologiczne zdarzenia niepożądane, małopłytkowość oraz neutropenia raportowano znacznie częściej w grupie NIR+AAP. Jest to zgodne ze znanym profilem działań niepożądanych leku. Istotnie częściej w grupie NIR+AAP występowały także m.in. nadciśnienie, zmęczenie, wymioty, zawroty głowy i spadek masy ciała. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania hipokaliemii, hiperglikemii, bólu kości i bólu stawów pomiędzy grupami. W grupie leczonej NIR+AAP odnotowano istotnie mniejsze ryzyko upadku w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98), p = 0,0427, NNT = 17.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Do najczęstszych AEs 3/4 stopnia należały niedokrwistość (NIR+AAP vs PBO+AAP, 30,2% vs 8,5%) oraz nadciśnienie (NIR+AAP vs PBO+AAP, 15,6% vs 12,3%). W większości zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia występowały z podobną częstością pacjentów obu grupach. Jedynie hematologiczne AEs raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, niedokrwistość: RR = 3,54 (95% CI: 2,17; 5,76), $p < 0,00010$, NNH = 5, małopłytkowość: RR = 3,18 (95% CI: 1,19; 8,54), $p = 0,0213$, NNH = 20, neutropenia: RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), $p = 0,0452$, NNH = 24. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania podwyższonej aktywności ALT w grupie interwencji (NIR+AAP) w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), $p = 0,0347$, NNT = 22.

W badaniu nie odnotowano przypadków AEs szczególnego zainteresowania takich jak, przełom nadciśnieniowy oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, z ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Nie zaobserwowano istotnie zwiększonego ryzyka występowania zatorowości płucnej w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (odnotowano 4 przypadki [1,9%] w grupie NIR+AAP oraz 2 przypadki w grupie PBO+AAP [0,9%]). MDS/AML nie wystąpił u żadnego pacjenta z grupy NIR+AAP oraz u jednego chorego z grupy PBO+AAP.

W większości ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupie BRCA1/2 było podobne do ryzyka zaobserwowanego w całej kohorcie HRR+. Wyjątkiem było nadciśnienie 3 stopnia, które w podgrupie BRCA1/2 występowało częściej w grupie PBO+AAP (15,2%) niż w grupie NIR+AAP (13,3%).

W analizie końcowej podano, że zatorowość płucna wystąpiła u 4,7% chorych z grupy NIR+AAP i 1,4% z grupy PBO+AAP i nie różniła się znamienne między grupami, RR = 3,32 (95% CI: 0,93; 11,89), $p = 0,0655$, RD = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,07), $p = 0,0483$. W grupie NIR+AAP nie stwierdzono żadnych przypadków zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej. Częstość transfuzji była istotnie statystycznie większa w grupie NIR+AAP, wyniosła 27,3% w porównaniu do 5,2% w grupie PBO+AAP, RR = 5,25 (95% CI: 2,84; 9,71), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7), RD = 0,22 (95% CI: 0,15; 0,29), $p < 0,0001$.

5.5.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W prezentacji *Chi 2023b* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) raportowanych w badaniu *MAGNITUDE* dla analizy końcowej. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 39. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie MAGNITUDE (Chi 2023b).

AESI	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESI bez względu na stopień nasilenia				
≥1 AESI	179/212 (84,4%)	136/211 (64,5%)	1,31 (1,17; 1,47) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Niedokrwistość	111/212 (52,4%)	48/211 (22,7%)	2,30 (1,74; 3,04) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,38) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	51/212 (24,1%)	20/211 (9,5%)	2,54 (1,57; 4,10) p = 0,0001	0,15 (0,08; 0,22) NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001
Neutropenia	34/212 (16,0%)	15/211 (7,1%)	2,26 (1,27; 4,02) p = 0,0057	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 35) p = 0,0037
Zatorowość płucna	10/212 (4,7%)	3/211 (1,4%)	3,32 (0,93; 11,89) p = 0,0655	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0483
Ostra białaczka szpikowa	0/212 (0,0%)	1/211 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4985	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4756
AESI o nasileniu 3-4 stopnia				
≥1 AESI	113/212 (53,3%)	64/211 (30,3%)	1,76 (1,38; 2,23) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Niedokrwistość	65/212 (30,7%)	18/211 (8,5%)	3,59 (2,21; 5,84) p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Trombocytopenia	18/212 (8,5%)	5/211 (2,4%)	3,58 (1,36; 9,47) p = 0,0101	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 55) p = 0,0050
Neutropenia	14/212 (6,6%)	5/211 (2,4%)	2,79 (1,02; 7,60) p = 0,0452	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 322) p = 0,0344
Zatorowość płucna	7/212 (3,3%)	3/211 (1,4%)	2,32 (0,61; 8,86) p = 0,2175	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2019
Ostra białaczka szpikowa	0/212 (0,0%)	1/211 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4985	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4756

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

6 Niraparyb + AAP vs enzalutamid – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

6.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących niraparyb + AAP z enzalutaminem (ENZ) przeprowadzono porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej NMA. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO, natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP. W zależności od badania komparator PBO stanowiło placebo lub placebo + prednizon (PBO+P) w przypadku badań oceniających octan abirateronu z prednizonem lub prednizolonem – szczegółowe objaśnienia znajdują się w opisie interwencji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W przeważającej większości badań zastosowano zaślepienie (z wyjątkiem *HEAT, Khalaf 2019*) i w grupie kontrolnej celem zaślepienia interwencji podawano także placebo (PBO), dodawane do standardowej terapii. Badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego zidentyfikowano w wyniku przeglądu systematycznego, a ich charakterystykę i analizę heterogeniczności podsumowano w rozdziałach poniżej.

Ze względu na dwuetapowe porównanie z poszukiwanym komparatorem i dużą liczbę badań oraz stosunkowo dużą liczbę ocenianych interwencji, porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*) – metoda ta pozwala na jednoczesne szacowanie bezpośrednich i pośrednich efektów pomiędzy ocenianymi interwencjami na podstawie sieci zależności, które tworzą dzięki porównaniom prowadzonym w konkretnych badaniach, metaanalizując jednocześnie wyniki badań oceniających takie samo porównanie. Szczegóły odnośnie analizowanych punktów końcowych oraz metod statystycznych wykorzystanych w prowadzonym porównaniu pośrednim podsumowano w rozdziałach poniżej.

6.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*);
- Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS) w ocenie lokalnej;
- Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS) w ocenie centralnej;

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

- Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC);
- Czas do progresji PSA (TPSA);
- Odpowiedź na leczenie (ORR);
- Ocena jakości życia pacjentów z mCRPC wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy BPI-SF i FACT-P – ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3), ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9), ocena czasu do pogorszenia (TTD, z ang. *time to deterioration*) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score.

Wybrane punkty końcowe były istotnymi w ocenie skuteczności klinicznej leczenia raka gruczołu krokowego i są często raportowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Trafność wyboru tych punktów końcowych potwierdzają również odnalezione przeglądy systematyczne opisujące analogiczne porównania pośrednie, w których również najczęściej oceniano te punkty końcowe.

Szczegółowe informacje o punktach końcowych rozpatrywanych w ocenie bezpieczeństwa przedstawiono osobno, na początku rozdziału poświęconego wynikom porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa. Z kolei, informacje o dostępności danych w poszczególnych badaniach dla oceny skuteczności klinicznej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zestawienie dostępności określonych punktów końcowych w uwzględnionych badaniach klinicznych.

Badanie	Porównanie	OS	rPFS, ocena lokalna	rPFS, ocena centralna	TCC	TPSA	ORR	BPI-SF Q3	BPI-SF Q9	FACT-P, Total Score
MAGNITUDE	NIR+AAP vs PBO+AAP	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Khalaf 2019	AAP vs ENZ	–	+	+	–	+	–	–	–	–
HEAT	ENZ vs AAP	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PREVAIL	ENZ vs PBO	+	+	+	+	+	+	+	+	+
COU-AA-302	AAP vs PBO+P	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PREVAIL Asia	ENZ vs PBO	+	–	+	+	+	+	–	–	+
COU-AA-302 Asia	AAP vs PBO+P	–	–	–	+	+	+	+	+	–

Punkty końcowe OS, rPFS (w ocenie lokalnej i centralnej), TPSA, ORR były oceniane w większości analizowanych badań, natomiast pozostałe raportowano w mniejszej liczbie prób klinicznych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych w poszczególnych badaniach, z zaznaczeniem różnic i rozbieżności względem badania *MAGNITUDE*, oceniającego interwencję podlegającą analizie w niniejszym raporcie: NIR+AAP.

Tabela 41. Zestawienie definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach, które uwzględniono w analizie.

Badanie	Definicja punktu końcowego
Przeżycie całkowite (OS)	
Definicja taka sama we wszystkich badaniach	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) w ocenie centralnej [wykonywanej przez zaślepioną, niezależną centralną placówkę] lub lokalnej [wykonywanej w poszczególnych ośrodkach przez przeszkolonych badaczy]	
<i>MAGNITUDE</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej ocenianej przez zaślepioną niezależną centralną ocenę lub zgonu z dowolnej przyczyny. rPFS określono na podstawie pierwszej obserwacji progresji w badaniu scyntygraficznym kości (zgodnie z wytycznymi PCWG3) lub progresji zmian w tkankach miękkich w CT lub MRI (zgodnie z RECIST 1.1). Kryteria te wymagają, aby każda progresja zmian kostnych była potwierdzona w kolejnym badaniu wykonanym po ≥ 6 tygodniach. Badanie wykonane w 8. tygodniu (czyli pierwsze badanie wykonane po zakończeniu leczenia) należy traktować jako punkt wyjściowy, do którego należy porównywać następane badania. Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu uwidoczniło ≥ 2 nowe ogniska przerzutowe oraz badanie potwierdzające wykonane po ≥ 6 tygodniach wykaże ≥ 2 nowe ogniska (łącznie ≥ 4 nowe ogniska w porównaniu do wartości wyjściowej) – progresja zmian kostnych w 8. tygodniu. Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu uwidoczniło ≥ 2 nowe ogniska przerzutowe a badanie potwierdzające wykonane po ≥ 6 tygodniach nie wykaże ≥ 2 nowych ognisk w porównaniu do badania z 8. tygodnia – badanie wykonane 8. tygodniu będzie traktowane jako punkt wyjściowy do oceny progresji – progresja od daty wystąpienia ≥ 2 nowych ognisk (i potwierdzone w badaniu po ≥ 6 tygodniach) w porównaniu do badania z 8. tygodnia. Jeśli w badaniu wykonanym w 8. tygodniu nie uwidoczniło ≥ 2 nowych ognisk przerzutowych w porównaniu do wartości wyjściowej – progresja zmian od daty wystąpienia ≥ 2 nowych ognisk (i potwierdzone w badaniu po ≥ 6 tygodniach) w porównaniu do badania z 8. tygodnia.
<i>Khalaf 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od randomizacji do progresji w leczeniu pierwszego rzutu, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii do potwierdzonej progresji PSA, progresji radiologicznej (kryteria PCWG2), progresji klinicznej lub zgonu z powodu raka prostaty, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. • Definicja ta jest szersza niż definicja progresji radiograficznej w pozostałych badaniach, obejmuje progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i w pozostałych analizowanych badaniach (np. <i>MAGNITUDE</i>) nie skutkuje przerwaniem terapii w przypadku korzyści klinicznej u pacjenta.
<i>PREVAIL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od randomizacji do pierwszego obiektywnego dowodu radiologicznej progresji choroby ocenionej przez zaślepioną, niezależną centralną placówkę oceniającą lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 168 dni po przerwaniu leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Progresja choroby radiologicznej obejmowała potwierdzoną progresję choroby kości i progresję choroby tkanek miękkich. Progresję choroby radiograficzną oceniono w ramach niezależnej centralnej oceny radiologicznej, stosując wytyczne PCWG2 dotyczące chorób kości i RECIST 1.1 dotyczące chorób tkanek miękkich. Progresja choroby radiologicznej w kości (≥ 2 nowych zmian na skanie kości z użyciem radioizotopów) obserwowana w 9. tygodniu wymagała 2 dodatkowych nowych zmian na skanie potwierdzającym ≥ 6 tygodni później; progresja choroby radiologicznej w kości obserwowana po 9. tygodniu wymagała utrzymywania się 2

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Badanie	Definicja punktu końcowego
	nowych zmian w badaniu potwierdzającym ≥ 6 tygodni później. Progresja choroby radiologicznej w tkance miękkiej nie wymagała skanu potwierdzającego do celów analizy. Pacjenci, którzy nie mieli początkowej lub żadnej oceny guza po linii podstawowej, zostali ocenzeni w dniu randomizacji. Pacjenci, u których nie doszło do progresji lub zmarli przed datą odcięcia danych, zostali ocenzeni w dniu ostatniej oceny radiograficznej, która nie wykazała żadnych oznak progresji choroby przed datą odcięcia danych. Dalsze obrazowanie radiologiczne nie było wymagane po potwierdzeniu progresji radiologicznej.
COU-AA-302	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej, zdefiniowanej jako progresja choroby tkanek miękkich według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (zmiana docelowa $\geq 2,0$ cm; odpowiedź całkowita oznaczała zniknięcie wszystkich zmian docelowych; odpowiedź częściowa polegała na zmniejszeniu o $\geq 30\%$ sumy największej średnicy zmian docelowych, przyjmując jako punkt odniesienia wyjściową sumę największych średnic; stabilna choroba nie była ani wystarczającym zmniejszeniem, aby zakwalifikować się do częściowej odpowiedzi, ani wystarczającym wzrostem, aby zakwalifikować się do progresji choroby, biorąc jako punkt odniesienia wyjściową sumę największych średnic; progresją chorobą był wzrost o $\geq 20\%$ sumy największych średnic docelowych zmian, biorąc za punkt odniesienia najmniejszą największą średnicę odnotowaną od rozpoczęcia leczenia lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany lub progresję widoczną na skanach kości z ≥ 2 nowymi zmianami niezgodnych z zaostrzeniem nowotworu (<i>tumour flare</i>), potwierdzonych w drugim badaniu po ≥ 6 tygodniach, które wykazuje ≥ 1 dodatkową nową zmianę).
PREVAIL Asia	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do zdarzenia rPFS potwierzonego przez centralną niezależną ocenę radiologiczną lub zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 168 dni od przerwania leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC)	
Wszystkie badania	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego.
PREVAIL	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowo sprecyzowano, że chodzi o rozpoczęcie stosowania leków przeciwnowotworowych na raka prostaty: docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron, estramustyna, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, mitomycyna, irynotekan, 5-fluorouracyl, gemcytabina lub etopozyd.
COU-AA-302 Asia	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowo sprecyzowano, że chodzi o rozpoczęcie stosowania docetakselu.
Czas do progresji PSA (TPSA)	
MAGNITUDE, PREVAIL, PREVAIL Asia [^]	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3. Progresja PSA występuje, gdy: po spadku stężenia PSA z poziomu wyjściowego występuje wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony w drugim badaniu wykonanym po ≥ 3 tygodniach; przy braku spadku stężenia PSA w porównaniu do poziomu wyjściowego: wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml od poziomu wyjściowego po 12 tygodniach
COU-AA-302, PREVAIL Asia, COU-AA-302 Asia	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2.
Khalaf 2019	<ul style="list-style-type: none"> Czas od randomizacji do progresji PSA – nie przedstawiono szczegółowych kryteriów.
Odpowiedź na leczenie (ORR)	
Wszystkie badania	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z chorobą mierzalną, uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR), wg kryteriów RECIST 1.1
MAGNITUDE	<ul style="list-style-type: none"> Ocena BIRC

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Badanie	Definicja punktu końcowego
	<ul style="list-style-type: none"> • bez progresji zmian kostnych wg kryteriów PCWG3
<i>PREVAIL Asia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena badacza
<i>PREVAIL, COU-AA-302, COU-AA-302 Asia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji czy ocena centralna czy lokalna, jednak punkt odcięcia danych wskazuje na ocenę centralną
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3)	
<i>MAGNITUDE, PREVAIL, COU-AA-302 Asia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza. • Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3 (TTD, <i>time to deterioration in worst pain intensity</i>) – czas od randomizacji do progresji bólu: średni wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 punkty od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3, czyli największa intensywność bólu, utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach wykonanych w odstępie ≥ 3 tygodni.
<i>COU-AA-302</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3 (TTD, <i>time to deterioration in worst pain intensity</i>) – czas od randomizacji do progresji bólu: średni wzrost nasilenia bólu o $\geq 30\%$ od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3 (klinicznie istotna zmiana), bez zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych podczas 2 kolejnych ocen, lub zwiększenie zużycia leków przeciwbólowych o $\geq 30\%$ • <i>COU-AA-302</i>: wynik wyjściowy mediana 0 (zakres: 0-2) – włączano chorych bez lub z łagodnymi objawami bólowymi
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9)	
<i>MAGNITUDE, PREVAIL, COU-AA-302, COU-AA-302 Asia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza. • Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 9 (<i>time to pain interference progression</i>) – czas od randomizacji do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: wzrost o $\frac{1}{2}$ ($\geq 50\%$) wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje, na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF.
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score	
Wszystkie badania	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza. • Czas do pogorszenia (TTD, <i>time to deterioration</i>) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score – na pogorszenie wskazuje zmniejszanie się wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P o 10 punktów oraz zmianę o 2 punkty oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale). • <i>PREVAIL Asia</i> – zmniejszenie o ≥ 3 punkty każdej podskali, oprócz zmiany ogólnego wyniku o 10 punktów

[^] w badaniu stosowano kryteria PCWG2 lub podano jedynie informację o stosowaniu kryteriów PCWG.

Ocena przeżycia była wykonywana we wszystkich badaniach w taki sam sposób – jako obserwacja chorych od momentu randomizacji do zgonu. W badaniach analizę przeżycia wykonywano za pomocą stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, oceniając efekt leczenia dla zmiennej czas do zdarzenia. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem *PREVAIL Asia*, przeprowadzona analiza uwzględniła dopasowanie na czynniki stratyfikacyjne (w *PREVAIL Asia* – niestratyfikowany model proporcjonalnego

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

hazardu Coxa). W większości badań, chorzy po zakończeniu terapii w związku z wystąpieniem progresji na leczenie, otrzymywali kolejną linię leczenia, którą w niektórych badaniach mogła stanowić interwencja podlegająca ocenie w danym badaniu (*crossover*). Ponieważ w badaniu *MAGNITUDE* – prezentującym wyniki dla produktu Akeega, podlegającemu ocenie w niniejszym raporcie, wykonano również analizę przeżycia z uwzględnieniem dopasowania na *crossover*, podjęto próbę zestawienia i analizy OS z uwzględnieniem takiego dopasowania również dla komparatorów. Nie odnaleziono jednak wyników analizy OS uwzględniającej dopasowanie na *crossover* lub kolejną linię leczenia dla badań oceniających enzalutamid. Jedynie wyniki takiej analizy odnaleziono dla badania *COU-AA-302*. Przeprowadzenie analizy OS z uwzględnieniem dopasowania na *crossover* nie było więc możliwe.

Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) definiowano podobnie w badaniach, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej. W badaniu *PREVAIL* w ocenie progresji radiograficznej uwzględniano różne definicje – wybrano tą, która odpowiadały definicji progresji uwzględnionej w niniejszej analizie.

Wyjątkiem było badanie *Khalaf 2019*, w którym ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ (w zakresie twardych punktów końcowych), w związku z czym badanie to zostało uwzględnione w analizie wrażliwości. Ponadto badanie to miało odmienną metodykę od pozostałych badań uwzględnionych w analizie. W badaniu tym oceniano sekwencję stosowania dwóch leków hormonalnych, AAP i ENZ, w ramach otwartej (niezaślepionej) próby RCT prowadzonej w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa sekwencja AAP→ENZ, druga grupa sekwencja ENZ→AAP) – co sprowadza się do oceny pierwszej i drugiej linii leczenia hormonalnego. Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokopolowej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną – w niniejszej analizie wykorzystano tylko wyniki z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia. Należy również zaznaczyć, że w badaniu tym ocena przeżycia całkowitego (OS) obejmowała cały okres badania, czyli po sekwencyjnym podaniu obydwu leków hormonalnych (AAP i ENZ). Wyniki tej oceny nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Podobnie nie uwzględniono wyników pozostałych punktów końcowych ocenianych po całej sekwencji leczenia (po podaniu obydwu leków

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

hormonalnych). Poza oceną PFS, dla pierwszej linii leczenia (czyli dla pierwszego etapu sekwencji) wykonano jedynie ocenę odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź PSA, jednak nie był to punkt oceniany w badaniu *MAGNITUDE*, więc nie uwzględniono go w analizie. W związku z powyższym ocena PFS była jedynym punktem końcowym badania *Khalaf 2019* wykorzystanym w niniejszej analizie skuteczności.

Oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) i czasu przeżycia do progresji PSA (TPSA) oraz ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) we wszystkich badaniach zdefiniowano w ten sam sposób.

Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie zmian wyników kwestionariuszy BPI-SF oraz FACT-P. punkty zostały wybrane na podstawie wyników dostępnych w badaniu *MAGNITUDE*. Punkty końcowe oceniano jako medianę czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli wystąpienia minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza. W badaniach różnie definiowano wartość MCID – w przypadku oceny najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pytanie 3, w większości badań za MCID przyjmowano pogorszenie wyniku o ≥ 2 punkty, natomiast w badaniu *COU-AA-302* za zmianę istotną klinicznie uznawano wzrost nasilenia bólu o $\geq 30\%$. Nie odnaleziono jednak danych umożliwiających ocenę, jakie punktowe pogorszenie odpowiadało w tym badaniu zmianie tej wielkości (dostępna jedynie mediana początkowego wyniku, brak danych punktowych dla wielkości zmiany wewnątrz grup). W przypadku oceny wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – we wszystkich badaniach za zmianę istotną klinicznie uznawano wzrost o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje. Również ocena czasu do pogorszenia całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P oceniana była w taki sam sposób we wszystkich badaniach – jako klinicznie istotne pogorszenie przyjmowano zmniejszenie całkowitego wyniku o 10 punktów oraz zmianę o 2 punkty oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale). W badaniu *PREVAIL Asia* oprócz zmiany ogólnego wyniku o 10 punktów, wymagano zmniejszenia o ≥ 3 punkty każdej podskali.

6.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano różnice średnich efektów pomiędzy ocenianymi ramionami raportowane w badaniu – HR wraz z jego 95% przedziałem ufności. Hazardy względne wystąpienia danego

zdarzenia w badaniach najpierw transformowano na skalę logarymiczną i obliczano błędy standardowe uzyskanego logarytmu HR. Gdy błędy standardowe dla różnicy miary efektu nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2023*), najczęściej przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności. Efekty te następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były wykorzystywane w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowił AAP), na podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępów pomiędzy 2,5% a 97,5% kwantylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności). Różnice logarytmów hazardu w interwencji oraz logarytmu hazardu w kontroli zdelogarytmowane i przedstawione jako hazard względny wystąpienia zdarzenia pomiędzy ocenianymi grupami, wraz z przedziałami wiarygodności.

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [ORR], bezpieczeństwo) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 42. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Odpowiedź na leczenie (ORR), ocena bezpieczeństwa	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
OS, rPFS, TCC, TPSA, TTD wyniku BPI-SF, pyt. 3, czas do pogorszenia wyniku BPI-SF, pyt. 9, TTD wyniku FACT-P, Total Score	normalny	identycznościowa	Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.2.2, *R 2022*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*.

W ramach analizy porównania pośredniego obliczono również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (*Rücker 2015, Urata 2021*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC była wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

6.1.3 Zakres analiz

Porównanie pośrednie miało głównie na celu porównawczą ocenę NIR+AAP i wybranych komparatorów w populacjach jak najbardziej zbliżonych do proponowanego programu lekowego w przypadku NIR+AAP, oraz do aktualnego programu dla ENZ i AAP. Należy tutaj zwrócić uwagę, że terapia NIR+AAP jako jedyna wymaga obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. W badaniu *MAGNITUDE* oceniającym NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP obecna była populacja z mutacjami w genach HRR (kohorta 1), a dla większości punktów końcowych dostępne były wyniki w podgrupie pacjentów z mutacjami w genie *BRCA1/2*. Należy jednak zaznaczyć, że obecność mutacji *BRCA1/2* stanowiła czynnik stratyfikacji i była uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie w podgrupie pacjentów *BRCA1/2*. Wszystkie wyniki z badania *MAGNITUDE* dla analizy skuteczności zamieszczone w porównaniu pośrednim prezentują dane dla populacji z mutacją w genie *BRCA1/2*, natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą ogółem populacji z mutacjami w genach HRR+ (brak dostępnych wyników w podgrupie z mutacją *BRCA1/2*). W przypadku pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ocenie poddana była populacja ogólna, bez wyróżniania podgrup z gorzej rokującą populacją z mutacjami w genach *BRCA1/2*, ponieważ w Programie Lekowym nie ma wymogu obecności takich mutacji do rozpoczęcia leczenia AAP czy ENZ. Stanowi to poważne ograniczenie niniejszego porównania, a wyniki porównania NIR+AAP z ENZ należy traktować jako konserwatywne dla NIR+AAP, ponieważ nieznanym jest efekt leczenia enzalutamidem w populacji z mutacją *BRCA1/2* (oczekiwana skuteczność może być niższa). Natomiast nie można wykluczyć obecności takich pacjentów w badaniach, ponieważ w kryteriach selekcji nie odnoszono się

do statusu mutacji BRCA1/2 (prawdopodobnie część włączanej populacji miała mutacje BRCA1/2, jednak w badaniach nie wyróżniano takich podgrup).

Badania charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji, w większości oprócz wyniku końcowego dostępne były również analizy pośrednie (*interim*). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Badanie *COU-AA-302 Asia* zostało zaprojektowane w celu odniesienia wyników leczenia AAP w populacji azjatyckiej (Chiny, Malezja, Tajlandia i Rosja) na wyniki uzyskiwane dla badań prowadzonych w pozostałych regionach świata. Badanie zaprojektowano tak, aby było jak najbardziej podobne do badania *COU-AA-302*, aby umożliwić najwyższą porównywalność danych. Zgodnie z przyjętymi założeniami, oszacowana wielkość tego badania była mniejsza niż globalnego badania *COU-AA-302* (333 pacjentów w porównaniu do 1088 pacjentów). W trakcie pierwszej analizy *interim* (IA1) badanie spełniło kryteria zakończenia – zaobserwowano 50% zdarzeń TTPP (91 ze 181 oczekiwanych zdarzeń), członkom komisji monitorującej IDMC zalecono odślepianie stosowanych interwencji, a pacjenci z grupy PBO+P przeniesiono do leczenia AAP. W publikacji *Ye 2017* zaprezentowano wyniki tej analizy. Natomiast w globalnym badaniu *COU-AA-302* dopiero w momencie drugiej analizy *interim*, gdy zaobserwowano około 43% zdarzeń OS (333 zdarzenia), z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zniesiono zaślepienie próby, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na AAP. Z tego powodu mediana okresu obserwacji w badaniu *COU-AA-302 Asia* była znacznie krótsza (3,9 miesiąca) niż w badaniu *COU-AA-302* (22,2 miesiąca w momencie IA2 i 49,2 miesięcy w momencie końcowej analizy OS). Wyjaśnia to również krótki czas leczenia w badaniu *COU-AA-302 Asia* w porównaniu z *COU-AA-302* (mediana 3,8 mies. AAP i 3,4 mies. PBO+P w *COU-AA-302 Asia* i 13,8 mies. AAP i 8,3 mies. PBO+P dla IA2 w *COU-AA-302*).

Podobnie badanie *PREVAIL* zostało zatrzymane po zaplanowanej analizie *interim* (IA1), przeprowadzonej po wystąpieniu 540 zgonów – chorym z grupy placebo zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania (*cross-over* rozpoczęto 1 stycznia 2014 r.). Końcowa analiza rPFS została wykonana po wystąpieniu 439 zdarzeń z datą odcięcia 6 maja 2012 r. W tym momencie ocena centralna została zakończona, a kontynuowano ocenę lokalną (stąd ocena lokalna rPFS ma dłuższy okres obserwacji i kolejne analizy pośrednie). W momencie przerwania badania, po IA1, mediana okresu obserwacji dla przeżycia wynosiła 22 miesiące.

Także w badaniu *PREVAIL Asia* 12 grudnia 2015 r. niezależna komisja monitorująca dane zaleciła przerwanie okresu badania z podwójnym zaślepieniem ze względu na wykazanie znaczącej korzyści klinicznej

enzalutamidu względem placebo pod względem oceny progresji PSA. Wszystkim pacjentom aktualnie leczonym enzalutamidem oraz pacjentom aktualnie i wcześniej otrzymującym placebo zaproponowano możliwość otrzymania enzalutamidu w ramach otwartej próby, jeśli spełniali kryteria włączenia. Pacjenci, którzy nie kwalifikowali się do otrzymywania enzalutamidu w ramach otwartej próby oraz pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na takie leczenie, ale nie wycofali zgody na udział w badaniu, kontynuowali długoterminowe oceny kontrolne zgodnie z protokołem.

Wcześniejsze odśledzenie badania i umożliwienie *cross-over* w tych badaniach wiązało się z zakończeniem wykonywania oceny centralnej, co wiązało się również z zakończeniem oceny odpowiedzi na leczenie, która była wykonywana centralnie. Wcześniejsze zakończenie zbierania danych skutkowało tym, że obserwacje były wczesne i częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie była niska.

Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach:

- Wariant podstawowy – bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej,
- Analiza wrażliwości – uwzględniająca dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej (*PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*). Analiza wrażliwości została wykonana, ponieważ główne próby im odpowiadające (*PREVAIL* i *COU-AA-302*) zawierały jedynie niewielki odsetek populacji azjatyckiej (odpowiednio 9,7% i 1,2%).

Dodatkowo wykonano:

- Analizę wrażliwości – z uwzględnieniem badania *Khalaf 2019* (bezpośrednio porównującego AAP z ENZ) – zawierającego ocenę PFS o szerszej definicji niż definicja rPFS obecna w pozostałych badaniach (ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną). W badaniu tym nie sprecyzowano czy ocena PFS wykonywana była lokalnie czy centralnie, w związku z czym badanie to rozpatrywano w obydwu analizach.

Wybrane do analizy porównania pośredniego dane analizowano w powyższych wariantach analizy według dostępności danego punktu w uwzględnionych badaniach, stąd nie wszystkie punkty końcowe były obecne w poszczególnych wariantach analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniach dla komparatorów oceniany efekt obserwowano w populacji ogólnej – bez wyróżniania mutacji BRCA1/2, która stanowi populację docelową niniejszego raportu i takiej populacji dotyczą wyniki oceny terapii NIR+AAP.

6.2 Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Do porównania pośredniego włączono badania zawierające wyniki oceny poszukiwanej interwencji, czyli niraparybu stosowanego z octanem abirateronu (NIR+AAP). Komparatory stanowiły następujące leki, refundowane w Polsce w ramach programu lekowego, podawane zgodnie z dawkowaniem zawartym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych: octan abirateronu (AAP) i enzalutamid (ENZ).

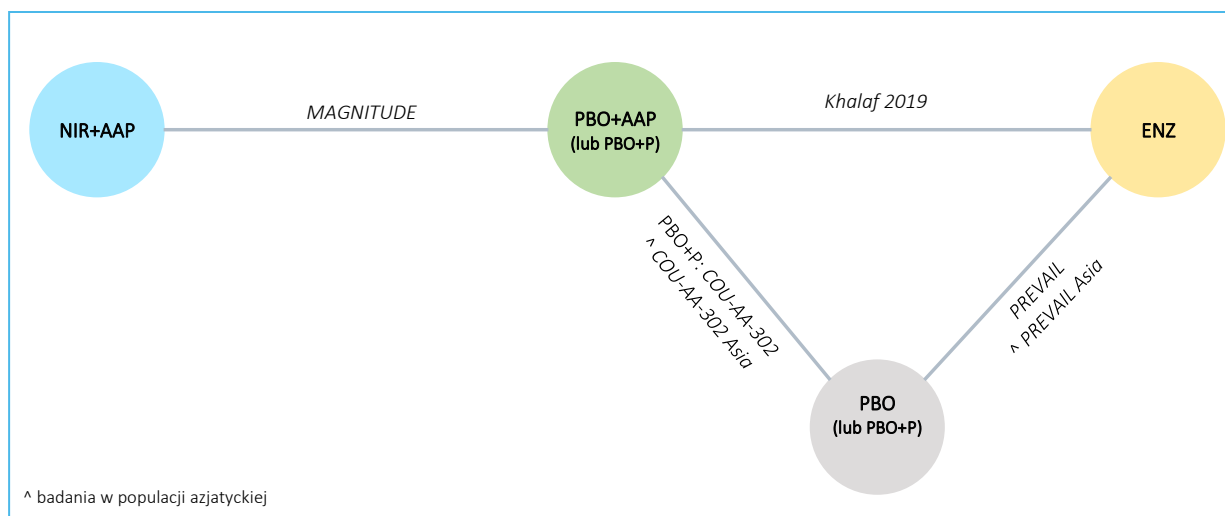
Włączono 7 badań, oceniających następujące porównania:

- NIR+AAP vs PBO+AAP (badanie *MAGNITUDE*);
- PBO+AAP vs PBO+P (badania *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*);
- ENZ vs PBO (próby *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*);
- ENZ vs AAP (badania *HEAT* i *Khalaf 2019*).

W niniejszej analizie założono, że grupy PBO+P z badań *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* oraz PBO z prób *PREVAIL* i *PREVAIL Asia* są podobne, gdyż w każdej z nich pacjenci w ramach terapii standardowej otrzymywali terapię deprivacji androgenów, na którą składało się leczenie agonistami bądź antagonistami GnRH lub wykonanie obustronnej orchiektomii, a dodatkowo w próbach *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* chorzy otrzymywali jeszcze prednizon. Ogółem grupy te traktowano jak placebo (PBO) i tak je nazywano, ponieważ w badaniach uczestniczyli chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, stosujący leczenie deprivacji androgenów, bez zastosowania leków hormonalnych nowej generacji.

Wymienione badania tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych oraz analiz wrażliwości zaprezentowano szczegółowe schematy sieci, odpowiadające dostępnym danym.

Wykres 9. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



6.3 Analiza heterogeniczności

W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności, przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki, kryteriów włączenia/wykluczenia, wyjściowych charakterystyk pacjentów, jak i stosowanych schematów leczniczych.

6.3.1 Metodyka

W większości analizowanych badań testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. Jedynie w próbie *HEAT* nie sprecyzowano takiej informacji, natomiast w badaniu *Khalaf 2019* przeprowadzono porównanie dwóch sekwencji leczenia z udziałem ENZ i AAP – część chorych najpierw otrzymywała ENZ, a potem AAP, a pozostali pacjenci stosowali odwrotny schemat, dlatego w niniejszej analizie opisano jedynie wyniki dotyczące stosowania ENZ i AAP w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC, przed zastosowaniem w próbie *cross-over*.

W większości z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT, tylko w próbie *HEAT* przeprowadzono ją w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanych leków (mITT). Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była w populacji mITT.

Głównym punktem końcowym w analizowanych próbach były: czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS; *MAGNITUDE* – w podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2), rPFS oraz przeżycie całkowite (OS; *COU-AA-302* i *PREVAIL*), czas do progresji PSA (*COU-AA-302 Asia*, *PREVAIL Asia*), czas do wtórej progresji PSA i odsetek chorych z odpowiedzią PSA na terapie stosowane w drugiej linii leczenia (*Khalaf 2019*), ocena zmęczenia z wykorzystaniem kwestionariusza FACIT-Fatigue (*HEAT*). Szczegółowe opisy tych punktów

końcowych, jak i dodatkowych ocen wykonanych w próbach, zamieszczono w rozdziale prezentującym metodykę i zakres wykonanego porównania pośredniego. Zaznaczyć trzeba, że dwa z analizowanych badań (*COU-AA-302 Asia* i *PREVAIL Asia*), zostały przeprowadzone z uwagi na to, że główne próby im odpowiadające (*COU-AA-302* i *PREVAIL*), uwzględniały jedynie niewielki odsetek chorych w populacji azjatyckiej, odpowiednio 1,2% i 9,7%. W niniejszym opisie korzystano przeważnie z publikacji głównych do poszczególnych prób, a gdy dane pochodziły z dodatkowych publikacji, oznaczone je odpowiednim przypisem.

Wszystkie badania były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne, a część z nich dodatkowo także przez inne podmioty naukowe finansujące próby kliniczne. Większość prób była wieloośrodkowych, tylko badanie *HEAT* przeprowadzono w jednym duńskim ośrodku. Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Okres obserwacji (najdłuższy)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
NIR+AAP vs PBO+AAP										
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023, Chi 2023a</i>	NCT03748641	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	113 vs 112 (podgrupa BRCA1/2)	mediana 35,9 mies. w podgrupie BRCA1/2 dla DCO: 15 maja 2023 r. †	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT^ HRQoL: ITT	318 w 28 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce	<i>Janssen Research & Development, LLC</i>
AAP vs PBO+P										
<i>COU-AA-302</i>	<i>Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014, Teply 2019</i>	NCT00887198	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	546 vs 542	mediana 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8) dla DCO: 31 marca 2014 r.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT^	151 (12 krajów w Europie, USA, Kanadzie i Australii)	<i>Ortho Biotech Oncology Research and Development, a unit of Cougar Biotechnology (now Janssen Research and Development)</i>
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	NCT01591122	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	157 vs 156	mediana 3,9 mies.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT^	42 (Chiny, Tajlandia, Malezja i Rosja)	<i>Janssen Research & Development, LLC</i>
ENZ vs AAP										
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2019, Ternov 2022</i>	CTR: 2017-000099-27	nie określono	IIA / 3 (R2;B0;W1)	Tak	84 vs 85	12 tygodni	Skuteczność: mITT^ Bezpieczeństwo: mITT^	1 (Dania)	<i>Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte, Scandinavian Prostate Cancer Group research fund, Herlev and Gentofte internal research fund, 'Torben og Alice Frimodts' foundation i 'Christina Larsen og Dommer Ellen Larsen' Scholarship</i>

Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Okres obserwacji (najdłuższy)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Khalaf 2019</i>	<i>Khalaf 2019, Khalaf 2019a</i>	NCT02125357	ocena sekwencji	IIA / 3 (R2;B0;W1)	Tak	101 vs 101	mediana 30,7 mies. (IQR: 25,1; 36,2) dla DCO: 31 maja 2018 r.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT [^]	6 (Kanada i Kolumbia Brytyjska)	<i>Canadian Cancer Society Research Institute, Prostate Cancer Canada, Movember Foundation, Prostate Cancer Foundation, Terry Fox New Frontiers Program, BC Cancer Foundation, Jane and Aatos Erkko Foundation, Janssen i Astellas</i>
ENZ vs PBO										
<i>PREVAIL</i>	<i>Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Lorient 2015, Rathkopf 2018</i>	NCT01212991	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	872 vs 845	mediana 69 mies. dla DCO: 30 września 2017 r.	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT [^] HRQoL: ITT	207 ośrodków	<i>Medivation i Astellas Pharma</i>
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	NCT02294461	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	198 vs 190	5 lat (DCO: 5 listopada 2020 r.)	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT [^] HRQoL: ITT	46 ośrodków (Chiny, Korea, Tajwan i Hong Kong)	<i>Astellas Pharma Inc. i Pfizer Inc.</i>

[^] wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych leków;

⁺ mediana okresu obserwacji 35,9 mies. dotyczyła analizy końcowej, dla której przedstawiono wyniki większości punktów końcowych (niektóre na podstawie nieopublikowanych danych z CSR), wyniki pozostałych punktów końcowych dotyczą wcześniejszego odcięcia danych, w momencie pierwszej analizy *interim* (DCO: 08.10.2021, mediana obserwacji 16,7 mies.) i drugiej analizy *interim* (DCO: 17.06.2022, mediana obserwacji 24,8 mies.);

DCO – data odcięcia danych.

We wszystkich włączonych próbach wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Oceny przeprowadzono w odniesieniu do głównych punktów końcowych analizowanych w poszczególnych próbach. Podkreślić trzeba, że w próbie *MAGNITUDE* podczas oszacowania liczby pacjentów wzięto pod uwagę obecność mutacji BRCA1/2, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie u pacjentów BRCA1/2, a dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+. Szczegółowe informacje w tym zakresie przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 44. Statystyczne oszacowanie wielkości populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Opis oszacowania wielkości analizowanej populacji
<i>MAGNITUDE</i>	w celu uzyskania mocy statystycznej rzędu 87%, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia HR na poziomie 0,65 dla rPFS oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 220 zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) w kohorcie HRR+; na tej podstawie wielkość kohorty HRR+ oszacowano na 400 pacjentów; zaplanowano też, aby podgrupa chorych z mutacją BRCA1/2 stanowiła co najmniej 50% tej kohorty – oszacowano, że przy przyjętych założeniach istotności (test dwustronny, $\alpha = 0,05$) oraz liczebności podgrupy pacjentów z obecną mutacją BRCA do osiągnięcia mocy statystycznej testu 93% dla wykrycia HR = 0,5, potrzebne jest wystąpienie 102 zdarzeń rPFS w podgrupie BRCA1/2
<i>COU-AA-302</i>	przy założeniu poziomu istotności $p = 0,01$, aby uzyskać HR wynoszące 0,67 dla analizy rPFS potrzeba 378 zdarzeń progresji; analogicznie, dla oceny OS oszacowano, że potrzeba 773 zdarzeń, by wykryć z 85% mocą statystyczną HR rzędu 0,80 przy poziomie istotności $p = 0,04$ – w związku z powyższymi założeniami, zaplanowano uwzględnienie w badaniu około 1000 chorych
<i>COU-AA-302 Asia</i>	w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej i przy przyjęciu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia różnicy między medianą TPSA wynoszącą 4 miesiące w grupie placebo i 6,5 miesiąca w grupie ENZ (HR = 0,62) oraz założeniu, że w okresie ponad 14,5 miesiąca co miesiąc będzie włączonych 20 pacjentów i obserwacji około 2 miesiące po ostatniej rekrutacji pacjentów, całkowitą wielkość próby oszacowano na około 290 chorych
<i>HEAT</i>	wielkość próby oszacowano na 85 pacjentów w każdej z grup (łącznie 170 chorych) w celu wykrycia różnicy między grupami na poziomie 3 punktów w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, zakładając 10% utratę chorych z badania, odchylenie standardowe wynoszące 6,55 w oparciu o dane z poprzednich badań oceniających zmęczenie u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty oraz poziom istotności 0,05 w teście dwustronnym i 80% moc statystyczną
<i>Khalaf 2019</i>	dla oceny pierwszego głównego punktu końcowego, czyli czasu do wtórnej progresji PSA, założono włączenie 100 pacjentów w każdej z grup i przeprowadzenie analizy <i>interim</i> po wystąpieniu 140 zdarzeń, co miało dać 70% moc statystyczną do wykrycia HR wynoszącego $\geq 1,519$ przy poziomie istotności 0,05 w teście dwustronnym; dla oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli odpowiedzi PSA na terapię stosowaną w drugiej linii leczenia, założono, że w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej do wykazania odpowiedzi na poziomie $\geq 30\%$ w którejkolwiek z grup przy założeniu błędu I i II rodzaju wynoszących 0,1 konieczne jest uwzględnienie co najmniej 39 pacjentów w każdej z grup
<i>PREVAIL</i>	zaplanowano włączenie około 1680 pacjentów (840 na grupę) w celu zaobserwowania z 80% mocą statystyczną co najmniej 888 zgonów z jakiegokolwiek powodu i HR dla oceny OS wynoszącego 0,83 oraz z 99% mocą statystyczną co najmniej 410 zdarzeń progresji i HR dla oceny PFS wynoszącego 0,57, przy założeniu utraty chorych na poziomie 5%

Badanie	Opis oszacowania wielkości analizowanej populacji
<i>PREVAIL Asia</i>	w celu uzyskania 90% mocy statystycznej, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia HR na poziomie 0,67 dla oceny progresji PSA, oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 261, co odpowiada wielkości próby w postaci 400 pacjentów (po 200 chorych w każdej z analizowanych grup)

Maksymalny okres obserwacji w analizowanych próbach był zróżnicowany. Najkrótszy był w próbach *HEAT* i *COU-AA-302 Asia*, odpowiednio około 3 miesiące i mediana wynosząca 3,9 miesiąca. Dłuższą medianę okresu obserwacji odnotowano w badaniach *MAGNITUDE*, *COU-AA-302* i *Khalaf 2019*, która mieściła się w przedziale 30,7-49,2 miesiąca. Najdłużej pacjentów obserwowano w próbach *PREVAIL* (mediana 5,75 roku) i *PREVAIL Asia* (analizy 5-letnie).

Zaznaczyć trzeba, że krótszy okres obserwacji w niektórych badaniach wynika z przedwczesnego zakończenia zbierania danych, na etapie poszczególnych, zaplanowanych wcześniej analiz *interim*, na przykład w próbie *COU-AA-302 Asia*. Miało to również wpływ na liczbę odnotowanych zdarzeń i dojrzałość analizowanych danych, zwłaszcza tych ocenianych centralnie, czyli rPFS i ORR. W badaniach *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* po zaplanowanych pierwszych i drugich analizach *interim* (IA1 i IA2) dla oceny OS lub TPSA zniesiono zaślepienie i umożliwiono pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ. We wszystkich tych próbach ocena rPFS przez IRC została zakończona na etapie pierwszych analiz *interim*. Szczegółowe informacje na temat analiz przeprowadzonych w danych punktach odcięcia we włączonych publikacjach dla poszczególnych badań zestawia kolejna tabela.

Tabela 45. Analizy w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Publikacje	Wykonane analizy	Data odcięcia danych i okres obserwacji	Uwagi
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023</i>	końcowa analiza dla rPFS w ocenie IRC w kohorcie 1 i podgrupie BRCA1/2, analiza IA1 dla TSP, TCC i OS (drugorzędowe punkty końcowe), analiza bezpieczeństwa; ponadto analizowano rPFS w ocenie badacza, TPSA, ORR i jakość życia	8.10.2021 r. (mediana w podgrupie BRCA1/2: 16,7 mies.)	nie przekroczono założonych kryteriów O'Brien-Fleminga istotności statystycznej w ocenie jakiegokolwiek drugorzędowego punktu końcowego (p = 0,0001); dane dla OS niedojrzałe
	<i>Chi 2023a</i>	uaktualnione wyniki dla rPFS w ocenie IRC w kohorcie 1 i podgrupie BRCA1/2, analiza IA2 dla TSP, TCC i OS (drugorzędowe punkty końcowe), analiza bezpieczeństwa; ponadto analizowano rPFS w ocenie badacza, TPSA, ORR i jakość życia	17.06.2022 r. (mediana w podgrupie BRCA1/2: 24,8 mies.)	dane dla OS niedojrzałe

Badanie	Publikacje	Wykonane analizy	Data odcięcia danych i okres obserwacji	Uwagi
	<i>Chi 2023b</i> , <i>Chi 2023c</i>	analiza końcowa OS, uaktualnione wyniki TSP, TCC i jakość życia (oceny bólu wg BPI-SF)	15.05.2023 r. (mediana w podgrupie BRCA1/2: 35,9 mie.)	uzyskano mediany OS w obu grupach
	<i>Ryan 2013</i>	Analiza końcowa dla rPFS w ocenie IRC, analiza IA1 i IA2 dla OS, oceniono także drugorzędowe punkty końcowe: czas do zastosowania opiatów w celu leczenia bólu nowotworowego, TCC, redukcja stopnia sprawności wg ECOG, TPSA, a także rPFS w ocenie badaczy, odpowiedź PSA $\geq 50\%$, ORR i jakość życia oraz bezpieczeństwo	20.12.2010 r. dla analizy końcowej rPFS w ocenie IRC i analizy IA1 dla OS (bd.) 20.12.2011 r. dla analizy IA2 dla OS i pozostałych punktów końcowych (mediana: 22,2 mies.)	nie przekroczone założonych kryteriów O'Brien-Fleminga istotności statystycznej w ocenie OS dla IA1 ($p < 0,0001$) [^] nie przekroczone założonych kryteriów O'Brien-Fleminga istotności statystycznej w ocenie OS dla IA2 ($p = 0,0008$) [^] , ale w ramach tej analizy <i>interim</i> z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w lutym 2012 r. zniesiono zaślepienie próby, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na PBO+AAP
COU-AA-302	<i>Basch 2013</i>	ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-P i BPI-SF	20.12.2011 r. (mediana: 22,2 mies.)	–
	<i>Rathkopf 2014</i>	analiza IA3 dla OS, rPFS w ocenie badaczy, ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-P i BPI-SF oraz analiza bezpieczeństwa	22.05.2012 r. dla analizy IA3 dla OS i pozostałych punktów końcowych (mediana: 27,1 mies.)	nie przekroczone założonych kryteriów O'Brien-Fleminga istotności statystycznej w ocenie OS ($p = 0,0035$) [^]
	<i>Ryan 2015</i>	analiza końcowa dla OS oraz analiza bezpieczeństwa	31.03.2014 r. (mediana: 49,2 mies.)	przekroczone założone kryteria O'Brien-Fleminga istotności statystycznej w ocenie OS ($p = 0,038$) [^]
	<i>Morris 2015</i>	analiza końcowa dla analizy rPFS w ocenie IRC oraz analiza rPFS w ocenie badaczy oraz analiza IA1 dla OS	20.12.2010 r. dla analizy rPFS w ocenie IRC i badaczy (bd.) 20.12.2011 r. dla analizy IA2 OS i analizy rPFS w ocenie badaczy (mediana: 22,2 mies.)	–
COU-AA-302 Asia	<i>Ye 2017</i>	zaplanowano 1 analizę <i>interim</i> progresji PSA (główny punkt końcowy), w której wykazano spełnienie kryteriów zakończenia badania Pococka (istotność minimalna wynosząca 0,0310), co nastąpiło po wystąpieniu około 50% zdarzeń TPSA (91 ze 181); ponadto oceniono drugorzędowe punkty końcowe: ORR, pomiary nowotworu, TCC, odpowiedź PSA $\geq 50\%$, ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-P i BPI-SF oraz czas do pogorszenia wyniku	18.03.2013 r. (mediana: 3,9 mies.)	po wykonanej analizie <i>interim</i> dla progresji PSA niezależny komitet monitorujący dane zalecił zniesienie zaślepienia i chorzy z grupy PBO rozpoczęli terapię AAP

Badanie	Publikacje	Wykonane analizy	Data odcięcia danych i okres obserwacji	Uwagi
		ECOG z 0-1 do 2 i czas do progresji przeciwbólowej, dodatkowo oceniono bezpieczeństwo		
HEAT	Ternov 2019	nie podano informacji o planowanych analizach <i>interim</i> ; główny punkt końcowy stanowiła ocena zmęczenia z wykorzystaniem kwestionariusza FACIT-Fatigue, a drugorzędowe ocena FACT-P i analiza parametrów metabolicznych, dodatkowo oceniono bezpieczeństwo	bd. (12 tyg.)	–
Khalaf 2019	Khalaf 2019	nie zaplanowano analiz <i>interim</i> ; główne punkty końcowe stanowiła wtórna progresja PSA i odsetek chorych z odpowiedzią PSA na terapie stosowane w drugiej linii leczenia, a drugorzędowymi, ocenianymi w ramach pierwszej linii leczenia AAP lub ENZ były: odsetek chorych z odpowiedzią PSA, czas do progresji PSA, OS, czas do zmiany punktacji <i>Montreal Cognitive Assessment</i> oraz korelacja biomarkerów DNA z odpowiedzią PSA, a także bezpieczeństwo	31.05.2018 r. (mediana: 30,7 mies.; dla oceny czasu do progresji PSA: 21,6 mies.)	badanie z grupami naprzemiennymi, typu <i>cross-over</i> – w niniejszym opisie przedstawiono informacje tylko dla oceny AAP i ENZ stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia^^
PREVAIL	Beer 2014	zaplanowano 1 analizę <i>interim</i> OS, w której wykazano spełnienie kryteriów O'Brien-Fleminga istotności statystycznej (analiza końcowa); ponadto analizowano rPFS w ocenie IRC (analiza końcowa), a także punkty drugorzędowe: TCC, czas do wystąpienia SRE, odpowiedź PSA, TPSA, najlepszą odpowiedź w tkankach miękkich, oraz eksploracyjne w postaci FACT-P (TTD), a także bezpieczeństwo	6.05.2012 r. dla rPFS w ocenie IRC (bd.) 16.09.2013 r. dla oceny OS i innych punktów końcowych (ok. 22 mies.)	po wykonanej analizie <i>interim</i> dla OS chorym z grupy placebo zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania (<i>cross-over</i> rozpoczęto 1 stycznia 2014 r.)
	Rathkopf 2018	analizy wrażliwości dotyczące poszczególnych punktów końcowych	6.05.2012 r. dla rPFS w ocenie IRC (bd.) 16.09.2013 r. dla oceny OS i innych punktów końcowych (ok. 22 mies.)	–
	Beer 2017	uaktualniona ocena OS, rPFS w ocenie badaczy oraz bezpieczeństwa	1.06.2014 r. dla oceny OS (bd.) 15.01.2014 r. dla analizy rPFS w ocenie badaczy i bezpieczeństwa (ok. 26 mies.)	–

Badanie	Publikacje	Wykonane analizy	Data odcięcia danych i okres obserwacji	Uwagi
	<i>Loriot 2015</i>	ocena jakości życia na podstawie kwestionariuszy BPI-SF, FACT-P i EQ-5D	15.01.2014 r. (ok. 26 mies.)	–
	<i>Armstrong 2020</i>	uaktualniona ostateczna analiza OS i ocena bezpieczeństwa	30.09.2017 r. (mediana: 69 mies.)	–
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	zaplanoowano 1 analizę <i>interim</i> progresji PSA (główny punkt końcowy) w ocenie centralnej, w której wykazano większą korzyść terapii ENZ nad PBO – stała się ona analizą końcową; ponadto oceniono drugorzędowe punkty końcowe: OS, rPFS w ocenie centralnej, czas od randomizacji do wystąpienia SRE, TCC, odpowiedź PSA \geq 50% i najlepsza odpowiedź w tkankach miękkich, a także eksploracyjne: jakość życia z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-P, EQ-5D i BPI-SF, dodatkowo oceniono bezpieczeństwo	20.09.2015 r. (bd.)	po wykonanej analizie <i>interim</i> dla progresji PSA zakończono etap próby z podwójnym zaślepieniem i chorym z grupy PBO zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania
		uaktualnione analizy dla OS, czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz bezpieczeństwa	5.11.2020 r. (5 lat)	

^ na podstawie publikacji *Ryan 2015*;

^^ zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu i dla enzalutamidu wskazują, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne leków z tej samej grupy na etapie leczenia mCRPC, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (*ESMO 2020, APCC 2023*).

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opis sposobu utrzymywania zaślepienia, które podsumowano w kolejnej tabeli i o które przyznawano punkty w skali Jadad.

Tabela 46. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE, COU-AA-302, COU-AA-302 Asia, HEAT, Khalaf 2019, PREVAIL i PREVAIL Asia*.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
<i>MAGNITUDE</i>	Randomizacja blokowa do grup NIR+AAP i PBO+AAP w stosunku 1:1, centralna za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS); <u>czynniki stratyfikacji</u> : wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie leczenia celowanego na receptor androgenowy (AR), tj. enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie AAP (tak vs nie) i status określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia stosowanych interwencji.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
<i>COU-AA-302</i>	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P z wykorzystaniem IVRS/IWRS i bloków permutacyjnych; <u>czynniki stratyfikacji</u> : wyjściowa punktacja ECOG (0 vs 1)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia stosowanych interwencji.
<i>COU-AA-302 Asia</i>	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P , nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do abirateronu.
<i>HEAT</i>	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup ENZ vs AAP z użyciem REDCap i komputerowo generowanych list randomizacyjnych oraz przyjęciu 60 pacjentów w pierwszym bloku i 110 chorych w ostatnim; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji	Brak. Nie zastosowano też zaślepienia oceniających wyniki.
<i>Khalaf 2019</i>	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup stosujących: AAP→ENZ lub ENZ→AAP (badanie z grupami naprzemiennymi, typu <i>cross-over</i>), centralnie z wykorzystaniem randomizacji prostej i generowanej komputerowo tablicy liczb losowych	Brak.
<i>PREVAIL</i>	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO z wykorzystaniem IVRS/IWRS; <u>czynniki stratyfikacji</u> : ośrodek	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia stosowanych interwencji.
<i>PREVAIL Asia</i>	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO , z wykorzystaniem generowanych komputerowo bloków randomizacyjnych; <u>czynniki stratyfikacji</u> : ośrodek	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia stosowanych interwencji.

IVRS z ang. *Interactive Web Response System*;

IWRS z ang. *Interactive Voice Response System*.

Kolejna tabela zawiera informacje na temat przyczyn wykluczeń w próbie i przerwania stosowanego leczenia. Biorąc pod uwagę dane dotyczące podgrupy BRCA1/2 z badania *MAGNITUDE*, przeważnie odsetek chorych, którzy przedwcześnie kończyli udział w badaniu był większy w grupie interwencji w porównaniu to grup kontrolnych PBO – w pierwszej z nich mieścił się on większości przypadków w zakresie 12-58%, a w drugiej w zakresie 28-93%. Jedynie w badaniach *HEAT* i *Khalaf 2019* był niższy i wynosił odpowiednio 0% vs 0% oraz 16,8% vs 16,8%. Ogółem, najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: progresja choroby (od 8% do 68% w zależności od grupy interwencji; w badaniach *HEAT* i *Khalaf 2019* nie stwierdzono takich przypadków) oraz zdarzenia niepożądane (od 2% do 12%; w próbie *HEAT* nie stwierdzono takich przypadków). Odsetek chorych kontynuujących terapię w momencie daty odcięcia danych był wyższy w grupach analizowanych interwencji w porównaniu do grup kontrolnych PBO i wynosił odpowiednio 23-88% oraz 7-72%.

Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Grupy	Podda- nie ran- domiza- cji	Rozpoczę- cie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia									Kontynuacja leczenia w momencie DCO
				ogółem	AEs	utrata z ob- serwacji	progresja choroby	wycofanie zgody	decyzja ba- dacza	złamanie protokołu	zgon	inne	
<i>MAGNITUDE</i> (populacja HRR+)	NIR+AAP	212	212 (100%)	97 (45,8%)	19 (9,0%)	3 (1,4%)	72 (34,0%)	6 (2,8%)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	74 (34,9%)
	PBO+AAP	211	211 (100%)	123 (58,3%)	8 (3,8%)	4 (1,8%)	108 (51,2%)	5 (2,4%)	2 (0,9%)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	32 (15,2%)
<i>MAGNITUDE</i> (podgrup BRCA1/2)***	NIR+AAP	113	113 (100%)	66 (58,4%*)	14 (12,4%*)	0 (0%)*	47 (41,6%*)	4 (3,5%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	1 (0,9%)*	47 (41,6%*)
	PBO+AAP	112	112 (100%)	83 (74,1%*)	4 (3,6%*)	0 (0%)*	76 (67,9%*)	2 (1,8%*)	1 (0,9%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	29 (25,9%*)
<i>COU-AA-302</i> ^{††}	AAP	546	542 (99,3%*)	417* (77%)	43* (8%)	5* (<1%)	309 (57,0%)*†	38* (7%)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	27* (5%)	125* (23,1%*)
	PBO+P	542	540 (99,6%*)	481* (89%)	32* (6%)	0* (0%)	367 (68,0%)*†	54* (10%)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	275* (5%)	59* (10,9%*)
<i>COU-AA-302</i> <i>Asia</i>	AAP	157	157 (100%)	19 (12,1%)	5 (3,2%*)	0 (0%)*	12 (7,6%*)	1 (0,6%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	1 (0,6%*)	138 (87,9%*)
	PBO+P	156	156 (100%)	44 (28,2%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	23 (15,4%)	8 (5,1%)	1 (0,6%)	0 (0%)*	2 (1,3%)	4 (2,6%)	112 (71,8%*)
<i>HEAT</i>	ENZ	85	84 (98,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	84 (98,8%*)
	AAP	85	85 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	85 (100%)
<i>Khalaf 2019</i> [^]	ENZ	101	101 (100%)	17 (16,8%*)	5 (5,0%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	3 (3,0%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	9 (8,9%*) ^{^^}	9 (8,9%*) [‡]
	AAP	101	101 (100%)	17 (16,8%*)	8 (7,9%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	1 (1,0%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	8 (7,9%*) ^{^^}	11 (10,9%*) [‡]
<i>PREVAIL</i> ^{†††}	ENZ	872	871 (99,9%*)	504 (57,8%*)	49 (5,6%)	1 (0,1%)	355 (40,7%)	21 (2,4%)	0 (0%)*	1 (0,1%)	17 (1,9%)	60 (6,9%) [#]	368 (42,2%*)
	PBO	845	844 (99,9%*)	783 (92,7%*)	51 (6,0%)	0 (0%)	577 (68,3%)	40 (4,7%)	0 (0%)*	0 (0%)*	7 (0,8%)	108 (12,8%) [#]	62 (7,3%*)

Badanie	Grupy	Podda- nie ran- domiza- cji	Rozpoczęcie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia									Kontynuacja leczenia w momencie DCO
				ogółem	AEs	utrata z ob- serwacji	progresja choroby	wycofanie zgody	decyzja ba- dacza	złamanie protokołu	zgon	inne	
PREVAIL Asia	ENZ	198	198 (100%)	62 (31,3%*)	11 (5,7%*)	0 (0%)*	23 (11,6%*)	14 (7,1%*)	0 (0%)*	0 (0%)*	3 (1,5%*)	11 (5,7%*)	136 (68,7%*)
	PBO	190	190 (100%)	131 (68,9%*)	10 (7,6%*)	0 (0%)*	39 (20,5%*)	45 (2,4%*)	0 (0%)*	2 (1,1%*)	3 (1,6%*)	32 (16,8%*)	59 (31,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dla najdłuższego okresu obserwacji;

*** dane z publikacji *Chi 2023a*;

† łączny odsetek progresji radiograficznych lub potwierdzonych progresji klinicznych bądź i obu z nich jednocześnie;

†† dla daty odcięcia danych 26.09.2012 r.; w dacie odcięcia danych 31.03.2014 r. na terapię PBO+AAP z grupy P+PBO przeszło łącznie 93 pacjentów;

††† dla daty odcięcia danych 16.09.2013 r.;

w większości przypadków z powodu wzrostu stężenia PSA;

^ przedstawiono informacje tylko do momentu zastosowania *cross-over*;

^^ brak spełnienia warunków (*unfit*) do przeprowadzenia *cross-over*;

‡ odpowiednio 73 i 75 pacjentów przeszło na terapię stosowaną w drugiej grupie interwencji badania;

DCO – data odcięcia danych.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
HEAT						
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Khalaf 2019						
rPFS [^]	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Czas do progresji PSA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
PREVAIL						
rPFS w ocenie lokalnej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{^^}	Niskie	Niskie
rPFS w ocenie centralnej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do progresji PSA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{##}	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{^^} Średnie [#]	Niskie	Niskie Średnie [#]
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{^^}	Niskie	Niskie
PREVAIL Asia						
rPFS w ocenie centralnej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do progresji PSA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{##}	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie Średnie [#]	Niskie	Niskie Średnie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie ^{##}	Niskie	Niskie

[^] w próbie nie sprecyzowano czy ocena rPFS była przeprowadzona w ocenie lokalnej czy centralnej;

^{^^} w dacie odcięcia danych dla rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i oceny jakości życia przypadającej na 15.01.2014 r. tylko 3 pacjentów przeszło na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania po zniesieniu zaślepienia, ale jeszcze jej nie rozpoczęło;

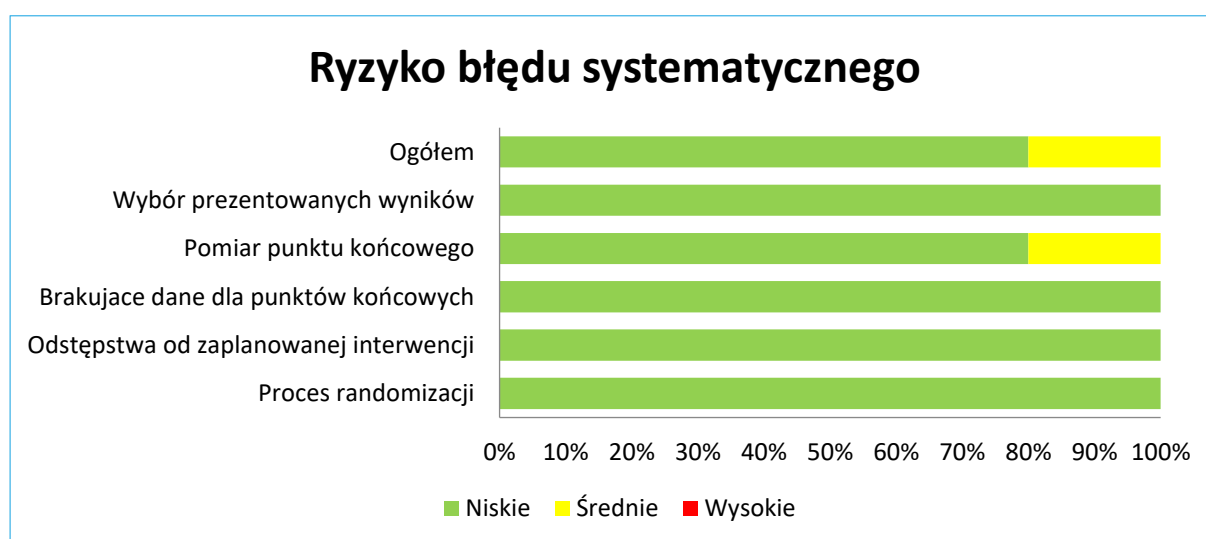
[#] po zniesieniu zaślepienia;

^{##} ocena przed zniesieniem zaślepienia.

Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione w większości analizowanych prób jako niskie, z uwagi na szczegółowe opisy metod randomizacji. Jedynie w badaniu

COU-AA-302 Asia nie podano takich informacji i dodatkowo zaznaczono, że nie wprowadzono stratyfikacji, niemniej jednak charakterystyki wyjściowe między analizowanymi grupami były dobrze zbalansowane. Jako niskie oceniono także ryzyko dla analizy odstępstw od zaplanowanej interwencji, jak i brakujących danych punktów końcowych, gdyż we wszystkich próbach przeprowadzono analizy w populacji ITT lub mITT, a odsetek chorych utraconych z obserwacji nie przekroczył w poszczególnych grupach interwencji 2%. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, na przykład oceny jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów czy analizy bezpieczeństwa, ale tylko do momentu, w którym utrzymywano zaślepienie – w ocenie po jego zniesieniu dla analizy takiego rodzaju punktów końcowych ryzyko błędu systematycznego uznano za średnie. Ponadto ocenę niektórych punktów końcowych przeprowadzała niezależna, zaślepiona komisja. Tylko w dwóch próbach (*HEAT* i *Khalaf 2019*) nie zastosowano zaślepienia, więc ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych uznano w nich za średnie. Ogółem analizy w uwzględnionych próbach były przeprowadzone zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych. Wykonaną ocenę podsumowano graficznie na wykresie poniżej (zaznaczono na nim dane dla średniego ryzyka w ocenie subiektywnych punktów końcowych po zniesieniu zaślepienia w próbach *COU-AA-302*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*).

Wykres 10. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.



6.3.2 Populacja

6.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem można stwierdzić, że w większości prób kwalifikacja przebiegała w dość podobny sposób.

Do uwzględnionych badań włączano pacjentów z potwierdzonym (histologicznie, tylko w próbach *COU-AA-302* i *PREVAIL* dopuszczono również chorych z potwierdzeniem cytologicznym, a w badaniu *COU-AA-302 Asia* nie sprecyzowano w jaki sposób diagnoza miała zostać potwierdzona) przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację (mCRPC). W większości prób włączano chorych ≥ 18 lat, tylko w próbach *HEAT* i *PREVAIL Asia* było nieco inaczej, bo w pierwszej z nich włączano pacjentów w wieku 18-90 lat, a w drugiej nie określono takiego wymogu.

Warunkiem koniecznym było kastracyjne stężenie testosteronu, czyli mniej niż 50 ng/dl, przy trwającej terapii deprivacji androgenów w postaci analogu GnRH lub obustronnej orchiektomii. W próbach wymagano oporności na kastrację – progresji PSA lub progresji radiograficznej w obrębie tkanek miękkich lub kości. Choroba musiała mieć charakter przerzutowy, co w większości potwierdzano za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii, ale bez obecności przerzutów do mózgu (we wszystkich badaniach; przy czym w *MAGNITUDE* zaznaczono, że objawowych), a dodatkowo w badaniach *COU-AA-302* i *HEAT* bez obecności przerzutów trzewnych i do wątroby, a w badaniu *HEAT* także bez przerzutów do płuc. Co więcej w próbie *PREVAIL* wykluczano pacjentów z rozprzestrzenieniem nowotworu ograniczonym do regionalnych węzłów chłonnych miednicy. W części badań (*COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*) zaznaczono, że schorzenie musiała mieć charakter bezobjawowy lub łagodnie objawowy, zgodnie z oceną kwestionariusza BPI-SF. W *COU-AA-302*, *HEAT*, *Khalaf 2019* i *PREVAIL* sprecyzowano, że oczekiwana długość życia musiała wynosić ≥ 6 miesięcy. W przypadku oceny sprawności, jedynie w badaniu *Khalaf 2019* włączano chorych ze stopniem sprawności 0-2 wg WHO, w pozostałych przyjęto zakres punktacji 0-1 wg ECOG.

W próbach wskazano również warunki dotyczące wcześniejszego leczenia. Odnośnie nowoczesnej hormonoterapii w badaniu *MAGNITUDE* wykluczano zastosowanie octanu abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz inne antyandrogeny nowej generacji na etapie mCRPC, w próbie *HEAT* nie włączano pacjentów z wcześniejszą terapią lekami drugiej generacji, ukierunkowanymi na oś androgenów, w tym enzalutamidem, w próbie *Khalaf 2019* wykluczano chorych stosujących wcześniej inhibitory CYP17A1 (np. abirateron) lub enzalutamid, jak i ogółem wcześniejsze linie leczenia choroby przerzutowej, w badaniu *PREVAIL* pacjentów z wcześniejszą terapią abirateronem i enzalutamidem, a w *PREVAIL Asia* chorych otrzymujących przed włączeniem do niej abirateron.

W badaniach *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* nie sprecyzowano tych kryteriów, ale trzeba zaznaczyć, że próby te dotyczą octanu abirateronu, czyli pierwszego antyandrogenu nowej generacji jaki został zastosowany. Pacjenci nie mogli być wcześniej poddani chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej (opartej na taksanach [*MAGNITUDE*], chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu mCRPC (*COU-AA-302*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*), chemioterapii cytotoksycznej – docetakselu w terapii mCRPC (*COU-AA-302 Asia* i *HEAT* – w ostatnim badaniu wyjątek stanowiło zastosowanie docetakselu w przerzutowym raku gruczołu krokowego bez wcześniejszej hormonoterapii, jeśli leczenie to zostało zakończone w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem i nie trwało dłużej niż 6 cykli), lub ogółem wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej, a docetaksel był dozwolony tylko na etapie raka hormonowrażliwego (Khalaf 2019). Ponadto częstym kryterium wykluczającym chorych z badania była także wcześniej stosowana terapia biologiczna lub radioterapia, leczenie flutamidem bądź ketokonazolem, stosowanie opiatowych leków przeciwbólowych, jak i terapii w fazie badań.

Kryteria programu dotyczące braku wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP, jak i obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2* dotyczą tylko terapii NIR+AAP, przez co odniesiono je tylko do zasad doboru pacjentów w badaniu *MAGNITUDE*. Wskazać można tylko, że w ocenie skuteczności w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla tej próby wykorzystano właśnie dane z podgrupy pacjentów *BRCA1/2*, przez co w pozostałych badaniach występuje populacja nie w pełni odpowiadająca takiemu zawężeniu. Niemniej jednak wskazać trzeba, że w próbach tych mogli znajdować się tacy pacjenci, gdyż w ich kryteriach selekcji nie wykluczano pacjentów z takimi mutacjami.

Od włączanych pacjentów wymagano też prawidłowych wartości hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych (szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej) oraz braku chorób współtowarzyszących – w większości badań powtarzały się kryteria wykluczające pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi (poza przyjętymi w poszczególnych próbach wyjątkami), z istotną chorobą sercowo-naczyniową, aktywnymi zakażeniami, w tym WZW lub HIV czy z niekontrolowanym nadciśnieniem bądź napadami padaczkowymi.

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia/wykluczenia w badaniach analizowanych w ramach porównania pośredniego podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 49. Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
NIR+AAP vs PBO+AAP				
<i>MAGNITUDE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami) ▪ status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego ▪ przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii ▪ kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną ▪ status mutacji genu HRR: dla kohorty 1 – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza ▪ brak objawów przerzutów do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku braku kastracji chirurgicznej, zdolność do kontynuowania stosowania GnRHa w trakcie badania ▪ brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP ▪ brak wcześniejszej terapii systemowej (leczenie nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR], np. enzalutamid, apalutamid, darolutamid, chemioterapia oparta na taksanach lub stosowanie AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją) mCRPC lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC ▪ u pacjentów otrzymujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – udokumentowana progresja PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez przetoczenia krwi w ciągu ≥ 30 dni, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiorce moczu, stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l, AST i ALT $\leq 3 \times$GGN i bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $> 1,5 \times$GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego) ▪ brak innych nowotworów złośliwych (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu <i>in situ</i> w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub nowotwór, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej ▪ diagnoza MDS lub AML aktualnie lub w historii ▪ brak ciężkiej/niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca lub niedokrwienia wymagającego pomostowania aortalno-wieńcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawowej zastoinowej niewydolności serca, tętniczego lub żylnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotnej arytmii komorowej w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub choroby niedokrwiennej serca II-IV NYHA ▪ brak niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak aktywnego lub objawowego WZW lub przewlekłej choroby wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby) ▪ brak niewydolności kory nadnerczy ▪ brak zakażenia HIV ▪ brak choroby wymagającej aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg dziennie (lub ekwiwalent) ▪ brak rozpoznanej alergii, nadwrażliwości lub nietolerancji AA lub NIR lub substancji pomocniczych ▪ brak w czasie ≤ 28 dni przed randomizacją transfuzji płytek krwi lub otrzymania erytrocytów, krwiotwórczych czynników wzrostowych, leku będącego w fazie badań w terapii raka gruczołu krokowego, radioterapii czy przebycia rozległej operacji ▪ brak przeciwwskazań do stosowania prednizonu
AAP vs PBO+P				
<p>COU-AA-302</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub przerzutami stwierdzonymi w miejscach innych niż wątroba lub przerzuty w ramach oceny z użyciem TK/MRI – jeśli jedynym dowodem są przerzuty do węzłów chłonnych, muszą mieć one średnicę ≥ 2 cm) rak gruczołu krokowego, bez zróżnicowania drobnokomórkowego ▪ progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresja radiograficzna (w tkance miękkiej lub kościach), bez objawów (punktacja BPI-SF :0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3) ▪ kastracyjne stężenie testosteronu < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) przy trwającej 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza terapia antyandrogenowa (po zaprzestaniu której następowała progresja choroby) ▪ chorzy, którzy otrzymywali skojarzoną blokadę androgenową z antyandrogenami musieli się charakteryzować wystąpieniem progresji PSA po zakończeniu leczenia antyandrogenem (≥ 4 tyg. od ostatniego podania flutamidu lub ≥ 6 tyg. od ostatniego badania bikalutamidu lub nilutamidu) ▪ kiedy pacjent był leczony GnRH, a nie przeszedł orchiektomii, to terapia ta powinna zostać rozpoczęta na ≥ 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu i musi być kontynuowana przez cały okres trwania badania ▪ brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w bólu nowotworowym, w tym kodeiny i dekstropropoksyfenu, aktualnie bądź w dowolnym 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiednie wartości hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, niezależnie od zastosowania przetoczenia krwi, liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$, stężenie albuminy ≥ 3 g/dl, stężenie kreatyniny $< 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, stężenie potasu $\geq 3,5$ nmol/l, stężenie bilirubiny $< 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem chorych z udokumentowanym zespołem Gilberta), AST lub ALT $< 2,5 \times \text{GGN}$ ▪ brak aktywnego zakażenia lub innego stanu, który byłby przeciwwskazaniem do stosowania prednizonu/prednizolonu ▪ brak choroby wymagającej terapii kortykosteroidem w dawce większej niż odpowiednik 5 mg prednizonu/prednizolonu dwa razy dziennie ▪ brak niekontrolowanego nadciśnienia (skurczowe ≥ 160 mmHg i rozkurczowe ≥ 95 mmHg) – dopuszczano chorych z nadciśnieniem w wywiadzie, jeśli ich ciśnienie tętnicze jest kontrolowane za pomocą leków ▪ brak aktywnego lub objawowego wirusowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby ▪ brak nieprawidłowej czynności przysadki lub nadnerczy, klinicznie istotnej choroby serca w postaci zawału mięśnia sercowego

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
		<p>terapii deprivacja androgenów (farmakologicznej lub chirurgicznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> brak przerzutów do mózgu, a także przerzutów trzewnych i do wątroby oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy 	<p>momencie w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu</p> <ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej lub terapii biologicznej w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego brak radioterapii w leczeniu guza pierwotnego w ciągu 6 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu brak radioterapii lub terapii radionuklidami w leczeniu choroby przerzutowej brak stosowania terapii ketokonazolem przez okres dłuższy niż 7 dni brak leczenia ogólnoustrojowego lekiem z grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol) w ciągu 4 tyg. przez 1 dniem 1 cyklu brak terapii flutamidem w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu (u pacjentów, u których stężenie PSA nie zmniejszyło się przez ≥ 3 miesiące w odpowiedzi na antyandrogen podawany jako ≥ 2 linia leczenia okres wymywania wynosi 2 tyg.) brak stosowania leku w fazie badań w ciągu 30 dni przed 1 dniem 1 cyklu 	<p>lub tętniczego zdarzenia zakrzepowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkiej lub niestabilnej dławicy piersiowej bądź choroby serca klasy II-IV wg NYHA lub wyrzutowej frakcji serca $< 50\%$ pomiaru podstawowego, a także brak migotania przedsionków i innych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> brak innego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, z 30% prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 24 miesięcy jakikolwiek stan, który w ocenie badacza wykluczałby pacjenta z udziału w badaniu
<p>COU-AA-302 Asia</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresja radiograficzna (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST), bez objawów (punktacja BPI-SF :0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3) kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) przy trwającym leczeniu farmakologicznym lub chirurgicznym 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia mCRPC chemioterapią cytotoksyczną (docetaksel), terapią biologiczną, radioterapią (z wyjątkiem leczenia guza pierwotnego, w ciągu 6 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu) lub terapiami radionuklidami bądź terapią opiatami przeciwbólowymi z powodu bólu związanego z chorobą nowotworową, ketokanazolem w raku prostaty (> 7 dni), flutamidem lub lekami azolowymi (w ciągu 4 tyg. przed 1 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiednie laboratoryjne parametry hematologiczne i biochemiczne, w tym ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN brak ciężkiej lub niekontrolowanej współwystępującej nienowotworowej choroby (w tym aktywnego i niekontrolowanego zakażenia), niekontrolowanego nadciśnienia, aktywnego lub objawowego wirusowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby, dysfunkcji przysadki lub nadnerczy, klinicznie istotnej choroby serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry z prawdopodobieństwem nawrotu $> 30\%$ w ciągu 12 miesięcy)

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
		<ul style="list-style-type: none"> brak przerzutów do mózgu 	<p>dniem 1 cyklu) bądź niesteroidowymi antyandrogenami</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których stężenie PSA nie spadło w ciągu >3 miesięcy w odpowiedzi na ≥ 2 linię leczenia antyandrogenami, wymagali 2-tyg. okresu wymywania przed 1 dniem 1 cyklu brak terapii dodatkowych w postaci inhibitorów 5α-reduktazy, ketokonazolu, dietylostilbestrolu, PC-SPEs (ziołowa mieszanka) i innych terapii, które miałyby wpływ endokrynologiczny na raka prostaty, radiofarmaceutyków, takich jak stront (89Sr) lub samar (153Sm), spironolaktonu, fludrokortyzonu, digoksyny, soku z granatów lub suplementów, indolo-3-karbinolu, oleju lnianego, pluskwicy graniastej i antyandrogenów zarówno niesteroidowych (bikalutamid, flutamid, nilutamid), jak i steroidowych (octan megestrolu), octanu cyproteronu i tradycyjnych chińskich leków ze wskazaniami przeciwnowotworowymi 	
ENZ vs AAP				
HEAT	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-90 lat status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony przerzutowy (potwierdzone przerzuty do kości) rak gruczołu krokowego progresja choroby (biochemiczna lub obrazowa w oparciu o kryteria PCWG3) podczas stosowania terapii deprivacji androgenów (kastracyjne stężenie testosteronu $\leq 1,7$ nmol/l) brak przerzutów do mózgu oraz trzewnych i do wątroby lub płuc na obrazowaniu TK 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszej terapii lekami drugiej generacji, ukierunkowanymi na oś androgenów brak terapii docetakselem (wyjątek od tego stanowiło zastosowanie docetakselu w przerzutowym raku gruczołu krokowego bez wcześniejszej hormonoterapii, jeśli leczenie to zostało zakończone w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem i nie było dłuższe niż 6 cykli) brak terapii docetakselem u chorych bez wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiednia czynność wątroby i nerek (kreatynina $< 1,5 \times$GGN, bilirubina całkowita $< 1,5 \times$GGN oraz AST lub ALT $\leq 2,5 \times$GGN) brak cukrzycy (stężenie hemoglobiny glikowanej ≤ 48 mmol/l), współwystępujących nowotworów złośliwych, napadów padaczkowych w wywiadzie i rozpoznanej niewydolności serca (klasy >II wg NYHA) brak nadwrażliwości na wcześniejsze leczenie ENZ lub AAP brak ciężkiej współwystępującej choroby, która mogłaby wpłynąć na wycofanie chorego z badania, a także udaru mózgu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
		<ul style="list-style-type: none"> oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> hormonalnego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem chorzy, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej musieli stosować agonistów/antagonistów GnRH przez cały okres badania brak trwającego leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów brak wcześniejszej terapii inhibitorami CYP17, ENZ i innymi antyandrogenami w fazie badań, a także Radem-233 	
<i>Khalaf 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat status ECOG 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego przerzuty stwierdzone w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym i scyntygrafii kości progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) z kastracyjnym stężeniem testosteronu ($\leq 1,7$ nmol/l) w trakcie kastracji farmakologicznej lub po wcześniejszej obustronnej orchiektomii brak przerzutów do mózgu dopuszczono obecność przerzutów trzewnych i bólu wymagającego analgezji opioidowej oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH dozwolona była terapia docetakselem w przypadku hormonowrażliwego schorzenia brak wcześniejszego stosowania inhibitorów CYP17A1 (np. abirateronu), enzalutamidu lub eksperymentalnej terapii androgenowej brak wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiednie hematologiczne parametry laboratoryjne, w tym liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny ≥ 80 g/l inne wartości dotyczące badań laboratoryjnych: klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, stężenie potasu w surowicy $\geq 1,5 \times GGN$, bilirubina całkowita $\geq 1,5 \times GGN$ oraz ALT i AST $\geq 5 \times GGN$ brak aktywnej choroby zewnątrzoponowej, ciężkiej choroby współistniejącej i nowotworu złośliwego brak poważnej operacji w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia i zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających na wchłanianie brak przeciwwskazań do stosowania abirateronu i enzalutamidu
ENZ vs PBO				
<i>PREVAIL</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub mierzalną chorobą w tkance miękkiej w ramach oceny z użyciem TK/MRI) rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania 	<ul style="list-style-type: none"> trwająca terapia deprywacji androgenów w postaci leczenia analogiem GnRH lub obustronnej orchiektomii w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH 	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu l$, liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu l$ lub stężenie hemoglobiny $\geq 5,6$ mmol/l (9 g/dl) – pacjenci nie mogli otrzymywać jakichkolwiek czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub przetoczenia krwi w ciągu 28 dni od przeprowadzenia tych badań, bilirubina całkowita, ALT lub AST $\leq 2,5 \times GGN$,

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
		<p>neuroendokrynny lub drobnokomórkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja PSA bądź progresja radiograficzna w kościach (zgodnie z PCWG2) lub tkance miękkiej (zgodnie z RECIST 1.1) lub obie, pomimo terapii analogiem GnRH lub wykonanej orchiektomii (ze stężeniem testosteronu w surowicy wynoszącym $\leq 1,73$ nmol/l [50 ng/dl]) ▪ chorzy bez objawów (punktacja BPI-SF: 0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3) ▪ brak przerzutów do mózgu lub aktywnej choroby opon mózgowo-rdzeniowych ▪ progresja raka gruczoły krokowej podczas terapii ketokonazolem ▪ oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy ▪ wykluczano pacjentów z rozprzestrzenieniem ograniczonym do regionalnych węzłów chłonnych miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej, radioterapii w leczeniu guza pierwotnego w ciągu 3 tyg. przed włączeniem, jak i radioterapii lub terapii radionuklidami odnośnie do przerzutów lub abirateronu, jak i ketokonazolu ▪ brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, flutamidu w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, bikalutamidu lub nilutamidu w ciągu 6 tyg. przed włączeniem, inhibitora 5-α reduktazy, estrogenów, cyproteronu w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, biologicznej terapii w leczeniu raka prostaty (inne niż dopuszczone terapie celowane i leczenie analogami GnRH) bądź innych terapii z aktywnością przeciwnowotworową w ciągu 4 tyg. przed włączeniem ▪ brak wcześniejszego stosowania lub uczestnictwa w badaniach oceniających leki w fazie badań, które blokują syntezę androgenów lub ich receptor ▪ brak uczestnictwa w badaniach z użyciem ENZ ▪ brak stosowania leków w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed włączeniem ▪ brak stosowania produktów ziołowych, które mogą mieć hormonalne działanie przeciwnowotworowe i/lub mogą powodować obniżanie stężenia PSA (np. palma sabałowa) bądź kortykosteroidów ogólnoustrojowych w dawce > 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 4 tyg. przed włączeniem ▪ wcześniejsze stosowanie terapii antyandrogenowej i jednoczesne 	<p>stężenie kreatyniny ≤ 177 μmol/l (≤ 2 mg/dl), stężenie albuminy ≥ 30 g/l ($\geq 3,0$ g/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dopuszczono pacjentów z przerzutami trzewnymi, w tym do płuc lub wątroby oraz pacjentów z niewydolnością serca klasy I lub II wg NYHA ▪ brak padaczki lub cech wskazujących na predyspozycję do niej, choć włączano chorych otrzymujących leki związane z obniżeniem prognozy drgawkowego ▪ brak ciężkiej choroby współistniejącej i zakażeń, które w ocenie badacza byłyby podstawą do wykluczenia chorego z badania ▪ brak innego nowotworu złośliwego w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem poddanego terapii z intencją wyleczenia nieczerniakowatego raka skóry) ▪ brak historii napadów padaczkowych w wywiadzie lub jakichkolwiek predyspozycji do ich wystąpienia, utraty przytomności lub przemijającego napadu niedokrwiennego ciągu 12 miesięcy przed włączeniem ▪ brak klinicznie istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy, niekontrolowanej duszniczy bolesnej w ciągu 3 miesięcy czy zastoinowej niewydolności serca klasy II lub IV wg NYHA bądź przebytego takiego schorzenia, chyba, że wykonane badania echokardiograficzne lub MUGA w ciągu 3 miesięcy wykazało LVEF $\geq 45\%$, klinicznie istotne zaburzenia rytmu komorowego, niedociśnienie, bradykardia w postaci < 50 uderzeń na minutę w badaniu EKG, niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe > 170 mmHg i rozkurczowe > 105 mmHg) ▪ brak zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogłyby wpływać na wchłanianie, poważnej operacji w ciągu 4 tyg. poprzedzających włączenie ▪ brak poważnych operacji w ciągu 4 tyg. przed włączeniem ▪ brak stanu zdrowotnego pacjenta, który w ocenie badacza wpłynąłby na jego uczestnictwo w próbie

Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa	Kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia	Inne kryteria
<i>PREVAIL Asia</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ status ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologicznie potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego ▪ progresja choroby (PSA bądź w tkance miękkiej lub kościach) przy trwającej terapii deprywacji androgenów (z wykorzystaniem analogu GnRH lub obustronnej orchiektomii) ▪ bezobjawowe lub schorzenie z łagodnymi objawami (punktacja pyt. 3 BPSF <4) ▪ kastracyjne stężenie testosteronu $\leq 1,73$ nmol/l ▪ brak przerzutów do mózgu lub podejrzenia ich występowania 	<p>otrzymywanie glikokortykosteroidów było dozwolone, ale nie wymagane</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci przyjmujący bifosfoniany powinni otrzymywać stałe dawki tej terapii przez ≥ 4 tyg. ▪ trwająca terapia deprywacji androgenów ▪ brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej, radioterapii lub terapii radionuklidami przerzutów bądź abirateronu ▪ brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w terapii bólu ▪ brak ogólnoustrojowej terapii biologicznej, flutamidu, ketokonazolu, inhibitorów 5 α-reduktazy, estrogenów, cyproteronu lub terapii w trakcie badań w ciągu 4 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania, radioterapii pierwotnego nowotworu w ciągu 3 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania bądź bicalutamidu lub nilutamidu w ciągu 6 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak ciężkich chorób współistniejących lub zakażeń bądź napadów padaczkowych ▪ brak istotnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej lub zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających na wchłanianie ▪ brak poważnych operacji

6.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Włączone próby były zróżnicowane pod względem liczby analizowanych pacjentów – najliczniejsze było badanie *PREVAIL*, w którym analizowano ponad 1700 pacjentów, jak i *COU-AA-302*, oceniające ponad 1000 chorych, a najmniej pacjentów włączono do badań *HEAT*, *Khalaf 2019* i *MAGNITUDE* (podgrupa BRCA1/2) – około 200 chorych.

W poszczególnych grupach sieci porównania pośredniego uwzględniono: 113 pacjentów w grupie NIR+AAP, 1001 chorych w grupie AAP/PBO+AAP, 1733 pacjentów w grupie PBO/PBO+P oraz 1255 chorych w grupie ENZ. Łącznie do analizowanych prób włączono 4102 pacjentów.

W opisie poniżej dla próby *MAGNITUDE* prezentowano informacje dla podgrupy BRCA1/2, którą uwzględniono w ocenie skuteczności wykonanego porównania pośredniego, chyba, że poszczególne dane dostępne były tylko dla populacji HRR+, co odpowiednio zaznaczono. Ogółem charakterystyki pacjentów z podgrupy BRCA1/2 i populacji ogólnej badania *MAGNITUDE* (HRR+) były podobne.

Średni wiek pacjentów wynosił w zależności od grupy interwencji w większości około 69-71 lat, natomiast mediana wieku 67-72 lat (nieco większa była jedynie w badaniach *HEAT* i *Khalaf 2019* – 73-78 lat). W większości analizowanych prób (*MAGNITUDE* [populacja HRR+], *COU-AA-302* i *PREVAIL*) pacjenci rasy białej stanowili większą część włączonej populacji, odpowiednio 74%, 95% i 77% chorych, natomiast w badaniu *COU-AA-302 Asia* tylko 22% (wzięto w niej pod uwagę populację azjatycką z Chin, Malezji, Tajlandii i Rosji), zaś próba *PREVAIL Asia* została przeprowadzona jedynie wśród chorych z Chin, Korei, Tajwanu i Hong Kongu. Hiszpańskie lub latynoskie pochodzenie odnotowano u maksymalnie około 3% pacjentów z badań *COU-AA-302 Asia* i *PREVAIL*, a odsetek ten był większy w próbie *MAGNITUDE* (populacja HRR+) i wynosił około 12%. Średni czas od początkowej diagnozy do randomizacji w badaniach, w których podano taką informację mieścił się w zakresie od 3,66 do 3,86 lat, a jego mediana wynosiła 5,1-5,5 w zależności od grupy interwencji.

Średnia masa ciała pacjentów mieściła się w zakresie od około 72 do około 85 (populacja HRR+ próby *MAGNITUDE*) kg, natomiast jej mediana około 83 kg. Przeważnie w analizowanych próbach włączono pacjentów o prawidłowej sprawności i zdolności do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń (stopień 0 stwierdzono u 57-76% chorych z poszczególnych grup interwencji). Jedynie w badaniu *COU-AA-302 Asia* stanowili oni około połowy analizowanych pacjentów. Około 64-69% chorych charakteryzowała niską oceną najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin według skali BPI-SF.

Przeważnie (około 50-75% pacjentów) u włączonych pacjentów stwierdzano punktację w skali Gleasona ≥ 8 . Dane z prób *MAGNITUDE* (populacja HRR+) i *PREVAIL Asia* wskazują, że u większości chorych odnotowano cechę M1 dotyczącą przerzutów, odpowiednio u 50,2-59,9% i 70,0-71,2% pacjentów. Biorąc pod uwagę umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, najczęściej stwierdzano je w kościach lub wyłącznie w kościach, odpowiednio u 80-95% i 37-74% pacjentów. W części prób (*MAGNITUDE* [populacja HRR+], *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*) często odnotowano także przerzuty do węzłów chłonnych (24-53%).

Szczegółową historię wcześniejszego leczenia zaprezentowano jedynie w populacji ogólnej próby *MAGNITUDE*, w której przed włączeniem do badania pacjenci otrzymali najczęściej ADT (96%), leczenie operacyjne (64%) oraz radioterapię (43%) oraz w badaniu *COU-AA-302*, gdzie przed włączeniem do próby chorzy otrzymywali najczęściej terapię hormonalną (100%), radioterapię (54%) i leczenie operacyjne (46%). Dane na temat odsetka pacjentów stosujących wcześniej terapię deprywacji androgenów podano jeszcze tylko w próbie *PREVAIL*, gdzie wyniósł on 87%.

Mediana stężenia hemoglobiny na początku badania w analizowanych badaniach oscylowała wokół 130 g/l, natomiast mediana aktywności LDH zbliżała się do 200 U/l. Mediana stężenia PSA był porównywalna w uwzględnionych badaniach i mieściła się w zakresie 14-63 $\mu\text{g/l}$.

Charakterystykę wyjściową zaprezentowaną w analizowanych próbach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: średni wiek, rasa biała, średnia masa ciała, sprawność wg ECOG/WHO, przynależność etniczna i pytanie 3 skali BPI-SF – badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD); mediana (zakres) [lata]	Rasa biała, n (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Status sprawności wg ECOG/WHO, n (%)			Przynależność etniczna, n (%)		BPI-SF, pyt. 3		
						0	1	2	Hiszpańska lub latynoska	Inna	0-1	2-3	≥4
NIR+AAP vs PBO+AAP													
<i>MAGNITUDE</i> (HRR+)	NIR+AAP	212	69,2 (8,79), 69,0 (45-100)	160 (75,5%)	84,4 (17,3)	130 (61,3%)	82 (38,7%)	0 (0%)*	26 (12,3%)	166 (78,3%)	0: 108 (51,4%)	1-3: 88 (41,9%)	>3: 14 (6,7%)
	PBO+AAP	211	68,6 (8,17), 69,0 (43-88)	153 (72,5%)	85,2 (17,9)	146 (69,2%)	65 (30,8%)	0 (0%)*	25 (11,8%)	169 (80,1%)	0: 103 (48,8%)	1-3: 86 (40,8%)	>3: 22 (10,4%)
<i>MAGNITUDE</i> (BRCA1/2)	NIR+AAP	113	bd., 67 (45-100)	bd.	bd.	69 (61,1%)	44 (38,9%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO+AAP	112	bd., 68 (43-88)	bd.	bd.	80 (71,4%)	32 (28,6%)	0 (0%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
AAP vs PBO+P													
<i>COU-AA-302</i>	AAP	546	bd., 71,0 (44-95)	520 (95,2%)*^	bd.	402 (74,9%)#	131 (25,1%)#		bd.	bd.	353/532 (66%)	169/532 (32%)	10/532 (2%)
	PBO+P	542	bd., 70,0 (44-90)	510 (94,1%)*^	bd.	403 (75,5%)#	131 (24,5%)#		bd.	bd.	336/522 (64%)	170/522 (33%)	16/522 (3%)
<i>COU-AA-302 Asia</i>	AAP	157	69,70 (8,72), bd.	35 (22%)	73,67 (13,90)	80 (51%)	77 (49%)	0 (0%)*	3 (2%)	154 (98%)	bd.	bd.	bd.
	PBO+P	156	70,80 (8,64), bd.	34 (22%)	71,74 (12,53)	81 (52%)	75 (48%)	0 (0%)*	2 (1%)	154 (99%)	bd.	bd.	bd.

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD); mediana (zakres) [lata]	Rasa biała, n (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Status sprawności wg ECOG/WHO, n (%)			Przynależność etniczna, n (%)		BPI-SF, pyt. 3		
						0	1	2	Hiszpańska lub latynoska	Inna	0-1	2-3	≥4
ENZ vs AAP													
HEAT	ENZ	84	bd., 75 (51-88)	bd.	bd.	58 (69%)	26 (31%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	AAP	85	bd., 77 (54-87)			58 (68%)	27 (32%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Khalaf 2019	ENZ	101	bd., 77,6 (IQR: 69,1; 83,4)	bd.	bd.	79 (78%)		22 (22%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	AAP	101	bd., 72,9 (IQR: 67,4; 79,05)			89 (88%)		12 (12%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
ENZ vs PBO													
PREVAIL	ENZ	872	bd., 72,0 (43-93)	669 (76,7%)	mediana (zakres): 83,1 (48,9-162,2)	584 (67,0%)	288 (33,0%)	0 (0%)*	16 (1,8%)	784 (89,9%)	569/859 (66,2%)	275/859 (32,0%)	15/859 (1,7%)
	PBO	845	bd., 71,0 (42-93)	655 (77,5%)	mediana (zakres): 82,8 (33,9-160,2)	585 (69,2%)	260 (30,8%)	0 (0%)*	22 (2,6%)	743 (87,9%)	567/840 (67,5%)	262/840 (31,2%)	11/840 (1,3%)
PREVAIL Asia	ENZ	198	bd., 71 (51-89)	bd.	bd.	113 (57,1%)	85 (42,9%)	0 (0%)*	bd.	bd.	136 (68,7%)	62 (31,3%)	0 (0%)*
	PBO	190	bd., 71 (50-88)			124 (65,3%)	66 (34,7%)	0 (0%)*			125 (65,8%)	65 (34,2%)	0 (0%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z publikacji *Teply 2019*;

^ dane z publikacji *Smith 2015*.

Badanie	Grupa	N	Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/l]	Mediana aktywności LDH (zakres) [U/l]	Średni czas od początkowej diagnozy do randomizacji (SD) [lata]	Stadium zaawansowania – występowanie przerzutów (cecha M) w momencie diagnozy, n (%)			Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, n (%)		
						M0	M1	Mx, nieznan	<8	≥8	nieznana
	AAP	85									
<i>Khalaf 2019</i>	ENZ	101	130 (89-165)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	AAP	101	130 (89-155)								
ENZ vs PBO											
<i>PREVAIL</i>	ENZ	872	130,0 (82,0-168,0)	185,0 (52,0-1861,0)	mediana (zakres): 5,23 (0,02-27,22)*^^	bd.	bd.	bd.	414/838 (49,4%)	424/838 (50,6%)	0 (0%)*
	PBO	845	131,0 (74,0-167,0)	185,0 (67,0-2321,0)	mediana (zakres): 5,38 (0,01-22,95)*^^				385/808 (47,6%)	423/808 (52,4%)	0 (0%)*
<i>PREVAIL Asia</i>	ENZ	198	bd.	bd.	bd.	39 (19,7%)	141 (71,2%)	18 (9,1%)	56 (28,3%)	138 (69,7%)	bd.
	PBO	190				46 (24,2%)	133 (70,0%)	11 (5,8%)	63 (33,2%)	117 (61,6%)	0 (0%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z publikacji *Teply 2019*;

^ do pierwszej dawki;

^^ od początkowej diagnozy lub pierwszej terapii raka gruczołu krokowego.

Badanie	Grupa	N	Mediana stężenia PSA (zakres) [µg/l]	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego, n (%)						
				ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne	Leczenie celowane na AR w nmCRPC/mHSPC	CTH oparta na taksanach w nmCRPC/mHSPC	AAP (≤4 mies.) w L1 mCRPC	Inne
	AAP	101	35,0 (2,2-2817,0)							
ENZ vs PBO										
PREVAIL	ENZ	872	54,1 (0,1-3182,0)	760 (87,2%)		226* (25,9%) [^]				
	PBO	845	44,2 (0,3-3637,0)	730 (86,4%)	bd.	225* (26,6%) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.
PREVAIL Asia	ENZ	198	56,2 (2,5-5000,0)		bd.		bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO	190	62,5 (1,5-2412,0)		bd.		bd.	bd.	bd.	bd.

[^] radykalna prostatektomia; dane z publikacji *Kim 2017*;

^{^^} dane z publikacji *Cella 2016*;

leczenie hormonalne.

Tabela 53. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania – badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Grupa	N	Umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)											
			Kości	Wyłącznie kości	Narządy wewnętrzne	Wątroba	Płuca	Nadnercza	Inne narządy wewnętrzne	Tkanki miękkie	Węzły chłonne	Miednicze węzły chłonne	Nie-miednicze węzły chłonne	Gruzoł krokowy
NIR+AAP vs PBO+AAP														
<i>MAGNITUDE</i> (HRR+)	NIR+AAP	212	183 (86,3%)	78 (36,8%)	51 (24,1%)	18 (8,5%)	27 (12,7%)	3 (1,4%)	10 (4,7%)	6 (2,8%)	113 (53,3%)	72 (34,0%)	76 (35,8%)	2 (0,9%)
	PBO+AAP	211	170 (80,6%)	85 (40,3%)	39 (18,5%)	13 (6,2%)	18 (8,5%)	7 (3,3%)	9 (4,3%)	15 (7,1%)	95 (45,0%)	58 (27,5%)	69 (32,7%)	3 (1,4%)
<i>MAGNITUDE</i> (BRCA1/2)	NIR+AAP	113	99 (87,6%)	bd.	26 (23,0%)	10 (8,8%)	12 (10,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO+AAP	112	93 (83,0%)		22 (19,6%)	7 (6,3%)	11 (9,8%)							
AAP vs PBO+P														
<i>COU-AA-302</i> #	AAP	546	452/544 (83%)	274/544 (50%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	267/544 (49%) [^]		bd.	bd.	bd.
	PBO+P	542	432/542 (80%)	267/544 (49%)						271/542 (50%) [^]				
<i>COU-AA-302 Asia</i>	AAP	157	147 (94%)	109 (69%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	42 (27%)		bd.	bd.	bd.
	PBO+P	156	148 (95%)	116 (74%)						34 (22%)				
ENZ vs AAP														
<i>HEAT</i> #	ENZ	84	75 (89%)	bd.	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	AAP	85	78 (92%)		0 (0%)									
<i>Khalaf 2019</i>	ENZ	101	83 (82%)	bd.	bd.	15 (15%)		bd.	bd.	bd.	44 (44%)		bd.	bd.
	AAP	101	86 (85%)			12 (12%)					38 (38%)			

Badanie	Grupa	N	Umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)												
			Kości	Wyłącznie kości	Narządy wewnętrzne	Wątroba	Płuca	Nadnercza	Inne narządy wewnętrzne	Tkanki miękkie	Węzły chłonne	Miednicze węzły chłonne	Nie-miednicze węzły chłonne	Gruzoł krokowy	
ENZ vs PBO															
PREVAIL	ENZ	872	741 (85,0%)	348 (39,9%)	98 (11,2%)	40 (4,6%)	64 (7,3%)				124 (14,2%)	437 (50,1%)			
	PBO	845	690 (81,7%)	335 (39,6%)	106 (12,5%)	34 (4,0%)	75 (8,9%)		bd.	bd.		149 (17,6%)	434 (51,4%)	bd.	bd.
PREVAIL Asia	ENZ	198	186 (93,9%)				24 (12,1%)				48 (24,2%) [^]	54 (27,3%)			
	PBO	190	176 (92,6%)	bd.	bd.		16 (8,4%)		bd.	bd.	52 (27,4%) [^]	46 (24,2%)	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w próbach COU-AA-302 i HEAT kryterium włączenia stanowił brak przerzutów trzewnych i do wątroby, a w badaniu HEAT także brak przerzutów do płuc;

[^] określono jako „inne tkanki miękkie” (*other soft tissue*).

6.3.3 Interwencje

W porównaniu pośrednim ocenianą interwencją stanowiła terapia niraparybem z octanem abirateronu (NIR+AAP). Komparatorami były następujące leki, podawane zgodnie z dawkowaniem zawartym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych: octan abirateronu (AAP) i enzalutamid (ENZ).

W poniższej tabeli, na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego, podsumowano informacje dotyczące zalecanej drogi podania oraz dawkowania produktu leczniczego Akeega oraz substancji wskazanych jako komparatory.

Tabela 54. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Lek	Droga podania	Dawkowanie
Niraparyb + octan abirateronu (NIR+AAP)	Doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę. Produkt Akeega należy przyjmować na pusty żołądek ≥ 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, tabletki Akeega należy połykać w całości, popijając wodą, nie wolno ich łamać, kruszyć ani żuć.	Zalecana dawka początkowa produktu Akeega wynosi 200 mg/1000 mg (2 tabletki zawierające 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu), jako pojedyncza dawka dobową podawana w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Tabletki 50 mg/500 mg jest dostępna w celu zmniejszenia dawki. Kastracja medyczna za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) powinna być kontynuowana podczas leczenia u pacjentów nie poddanych kastracji chirurgicznej. Produkt leczniczy Akeega stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.
Enzalutamid (ENZ)	Doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (4 kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami GnRH. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności ≥ 3 stopnia lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do ≤ 2 stopnia. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).
Octan abirateronu (AA)	Doustnie. Tabletki należy przyjmować ≥ 2 godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez ≥ 1 godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.	Zalecana dawka wynosi 1000 mg (4 tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

W poszczególnych grupach leki stosowano zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych. Dawkowanie poszczególnych interwencji także zgadzało między próbami, w których stosowano te same terapie. Ogółem leczenie kontynuowano przeważnie do wystąpienia różnych rodzajów progresji (np. rPFS czy PSA) czy nieakceptowalnej toksyczności. Modyfikacje terapii także były dopuszczone (informacji

takich nie podano tylko w badaniach *HEAT* i *PREVAIL Asia*), najczęściej w celu kontroli pojawiających się zdarzeń niepożądanych.

Dla większości prób nie odnaleziono informacji na temat dopuszczonego lub zabronionego leczenia dodatkowego. Szczegółowe informacje w tym zakresie podano natomiast w próbach *MAGNITUDE* i *COU-AA-302* (zamieszczono je w tabeli poniżej). We wszystkich próbach sprecyzowano natomiast, że chorzy bez kastracji chirurgicznej musieli stosować terapię agonistą lub antagonistą GnRH przez cały okres badania.

Dodać trzeba, że w badaniu *Khalaf 2019* przeprowadzono porównanie dwóch sekwencji leczenia z udziałem ENZ i AAP – część chorych najpierw otrzymywała ENZ, a potem AAP, a pozostali pacjenci stosowali odwrotny schemat, dlatego w niniejszej analizie opisano jedynie wyniki dotyczące stosowania ENZ i AAP w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC, przed zastosowaniem w próbie *cross-over*.

Co więcej w 4 analizowanych próbach zniesiono zaślepienie i pacjentom z grup kontrolnych umożliwiono terapię AAP lub ENZ. W badaniu *COU-AA-302* w ramach tej drugiej analizy *interim* z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w lutym 2012 r. zniesiono zaślepienie, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na PBO+AAP. W próbie *COU-AA-302 Asia* po spełnieniu kryteriów zakończenia badania Pococka (istotność minimalna wynosząca 0,0310), co nastąpiło po wystąpieniu około 50% zdarzeń TPSA (91 ze 181), niezależny komitet monitorujący dane zalecił zniesienie zaślepienia i chorzy z grupy PBO rozpoczęli terapię AAP. Natomiast w próbie *PREVAIL* po wykonanej analizie *interim* dla OS chorym z grupy placebo zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania (*cross-over* rozpoczęto 1 stycznia 2014 r.). Z kolei w badaniu *PREVAIL Asia* 12 grudnia 2015 r. niezależny komitet monitorujący dane zalecił zniesienie podwójnego zaślepienia z uwagi na odnotowane korzyści kliniczne enzalutamidu w odniesieniu do placebo. Możliwość rozpoczęcia terapii ENZ w ramach fazy otwartej prób zaoferowano wszystkim pacjentom leczonym już tą terapią, jak i chorym aktualnie lub wcześniej otrzymującym placebo – warunkiem było tylko spełnienie kryteriów włączenia do badania. Natomiast względem pacjentów, którzy nie spełnili wspomnianych kryteriów odnośnie terapii ENZ bądź chorych, którzy nie wyrazili zgody na terapię w ramach fazy otwartej próby, ale nie wycofali zgody na udział w próbie, kontynuowano obserwację długoterminową, zgodnie z protokołem badania.

Szczegółowy opis procedur, którym zostały poddane osoby uwzględnione w badaniach włączonych do porównania pośredniego, został zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tabela 55. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w próbach włączonych do porównania pośredniego; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Towarzyszące, dozwolone lub zabronione leczenie dodatkowe
<i>MAGNITUDE</i>	<p>Niraparyb (NIR): 200 mg (2 × 100 mg w kapsułkach) raz dziennie p.o.</p> <p>Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie</p> <p>Prednizon (P): 10 mg (2 × 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie po 1 tabletkę) p.o.</p> <p>Czas leczenia: do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu lub zakończenia badania przez sponsora</p> <p>Modyfikacje leczenia: NIR/PBO: jedna redukcja → do 100 mg AA: pierwsza redukcja → do 750 mg, druga redukcja → do 500 mg</p>	<p>Placebo (PBO): w kapsułkach o wyglądzie identycznym do NIR</p> <p>Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie</p> <p>Prednizon (P): 10 mg (2 × 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie po 1 tabletkę) p.o.</p>	<p>Towarzyszące: wymagano, aby pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej w trakcie trwania badania kontynuowali przyjmowanie GnRHa w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (≤50 ng/dl)</p> <p>Dozwolone: wszystkie terapie stosowane w trakcie trwania badania od skryningu do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanych leków muszą być odnotowane</p> <p>Dozwolone z ograniczeniami: leki mogące wchodzić w interakcje z NIR: substraty CYP2D6 – szczególnie w przypadku wąskiego indeksu terapeutycznego, rozważenie redukcji dawki leku (metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon, tramadol) i substraty CYP2C8 – monitorowanie pod kątem oznak toksyczności w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym (paklitaksel)</p> <p>Zabronione: inne leki będące w trakcie badań, inne leczenie przeciwnowotworowe, inne leki działające na oś androgenową (np. antyandrogeny, jak enzalutamidu i apalutamid, lub inhibitory CYP17, jak ketokonazol), testosteron, radioterapia w progresji guza (w wybranych przypadkach może być dopuszczona radioterapia paliatywna), chemioterapia, immunoterapia, dietylostylbestrol lub podobni antagoniści receptora estrogenowego, owoc granatu lub sok z granatu, spironolakton, radiofarmaceutyki, silnie induktory CYP3A4</p>
<i>COU-AA-302</i>	<p>Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w białych, owalnych tabletkach) p.o. raz dziennie na godzinę przed lub dwie godziny po posiłku</p> <p>Prednizon/Prednizolon (w regionach, gdzie nie było dostępny prednizon) (P): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.</p> <p>Czas leczenia: do momentu stwierdzenia rPFS i/lub jednoznacznej progresji klinicznej; jeżeli u pacjenta odnotowano wystąpienie rPFS bez jednoznacznej progresji klinicznej i leczenie</p>	<p>Placebo (PBO): (4 tabletki dopasowane, wielkością, kształtem i kolorem do ocenianego leku) 1 × dziennie przynajmniej na 1 godzinę przed i 2 godziny po posiłku</p> <p>Prednizon/Prednizolon (w regionach, gdzie nie było dostępny prednizon) (P): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.</p>	<p>Towarzyszące:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku pacjentów, którzy nie przeszli orchiektomii, równoczesne leczenie analogiem LHRH było obowiązkowe i musiało być rejestrowane <p>Dozwolone:</p> <ul style="list-style-type: none"> informacje odnośnie stosowanego dodatkowo leczenia (w okresie skryningu i podczas badania), zarówno wydawanego na receptę jak i OTC wraz z powodem ich przyjmowania oraz informacje o paleniu tytoniu i piciu alkoholu zapisywano w kartach obserwacji klinicznej

Badanie	Interwencja	Kontrola	Towarzyszące, dozwolone lub zabronione leczenie dodatkowe
	<p>alternatywne nie zostało rozpoczęte pacjent mógł kontynuować przyjmowanie przypisanego leczenia według uznania badacza</p> <hr/> <p>Modyfikacje leczenia: Wszyscy pacjenci otrzymujący przed włączeniem do badania glikokortykosteroidy inne niż prednizon/prednizolon musieli zmienić leczenie na prednizon/prednizolon w dawce 5 mg 2 × dziennie przed 1 dniem 1 cyklu. Nie wymagano by prednizon/prednizolon był przyjmowany w tym samym czasie co oceniane leczenie (octan abirateronu lub placebo). Dawka prednizonu/prednizolonu mogła być zmniejszana, jeśli było to wskazane klinicznie. Dawka prednizonu/prednizolonu pozostawała niezmienną, jeśli dokonywano zmiany dawki ocenianego leczenia (octan abirateronu lub placebo). W przypadku pominięcia dawki prednizonu/prednizolonu należy ją pominąć. Podanie prednizonu/prednizolonu nie podlegało zaślepieniu.</p> <p>Każdy cykl leczenia trwał 28 kolejnych dni. Nie dopuszczano zmiany interwencji (<i>cross-over</i>) – do momentu wyników II analizy <i>interim</i> [opis poniżej].</p> <p><u>Dozwolone były tylko 2 redukcje dawki AA:</u> do 3 tabletek dziennie (750 mg) i do 2 tabletek dziennie (500 mg).</p> <p>Najczęstszymi przyczynami redukcji dawki było ponowne rozpoczęcie dawkowania (odnoszące się do ponownego rozpoczęcia dawkowania po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego u pacjenta, w grupie AA+PRED u 31 [6%] chorych i w grupie PRED u 8 [2%] chorych) oraz wystąpienie zdarzenia niepożądanego lub toksyczności (w grupie AA+PRED u 6 [1%] chorych i w grupie PRED u 1 [$<1\%$] chorych)</p> <p>Po <u>rewizji wyników II analizy <i>interim</i></u>, niezależna komisja monitorująca dane (ang. <i>independent data monitoring committee</i>) zaleciła zniesienie zaślepienia w badaniu i zmianę terapii pacjentów z grupy PBO+P na terapię skojarzoną PBO+AAP (powody etyczne)</p>	<p>Placebo (PBO): o wyglądzie identycznym do AA</p> <p>Prednizon (P): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leczenia wspomagającego było dopuszczalne, jeśli było stosowane zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi • leki wspomagające: agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w celu utrzymania stężenia testosteronu <50 ng/dl ($<2,0$ nM); konwencjonalnej suplementacji multiwitaminami, selenem i suplementami sojowymi; dodatkowego podania glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo tzw. „<i>stress dose</i>” jeśli było to wskazane klinicznie w związku z zagrożeniem życia (w takich przypadkach użycie steroidów zostanie udokumentowane jako leczenie towarzyszące); stosowanie bisfosfonianów jedynie u pacjentów, którzy rozpoczęli taką terapię przed 1 dniem badania; transfuzji i podania hematopoetycznych czynników wzrostu zgodnie z wytycznymi praktyki instytucjonalnej <p style="text-align: center;">Zabronione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zabroniony był jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek lub wyrób medyczny • jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, w tym leków cytotoksycznych, leczenia hormonalnego (z wyjątkiem agonistów LHRH) lub immunoterapii • nowo rozpoczynana terapia bisfosfonianami • zabronione było stosowanie następujących leków: inhibitorów 5-α-reduktazy; chemioterapii; immunoterapii; bikalutamidu, nilutamidu, flutamidu; leczenia systemowego ketokonazolem (lub innymi lekami azolowymi tj. flukonazol i itraconazol); dietylostylbestrolu, PC-SPS i innych preparatów np. wyciągu z palmy sabałowej ze względu na potencjalny endokrynnny wpływ na komórki raka gruczołu krokowego; radionuklidów tj. stront Sr89 lub samar Sm153; spironolaktonu; digoksyny, digitoksyny lub innych leków uzyskiwanych z naparstnicy; octanu cyproteronu; octanu fludrokortyzonu
<p>COU-AA-302 Asia</p>	<p>Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie</p> <p>Prednizon (P): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.</p>		<p>Towarzyszące: terapię agonistami GnRH kontynuowano przez cały okres badania</p>

Badanie	Interwencja	Kontrola	Towarzyszące, dozwolone lub zabronione leczenie dodatkowe
	Czas leczenia: do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności		
	Modyfikacje leczenia: dopuszczono do dwóch redukcji dawki dla analizowanej interwencji i jedną w przypadku prednizonu (dawka minimalna 5 mg dziennie)		
<i>HEAT</i>	Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień p.o. wieczorem Prednizon (P): 10 mg p.o. rano	Octan abirateronu (AA): 1000 mg (w tabletkach) p.o. przyjmowany na godzinę przed lub dwie godziny po posiłku, wieczorem Prednizon (P): 10 mg p.o. rano	Towarzyszące: chorzy, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej musieli stosować agonistów/antagonistów GnRH przez cały okres badania
<i>Khalaf 2019</i>	Octan abirateronu (AA): 1000 mg p.o. raz dziennie Prednizon (P): 5 mg podawany 2 razy dziennie p.o.	Enzalutamid (ENZ): 160 mg raz dziennie p.o.	Towarzyszące: w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH
	Czas leczenia: w przypadku AAP do wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, radioterapii objawowych przerzutów do kości potwierdzonych, pojawienia się niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem czy wycofania zgody przez pacjenta, a w przypadku ENZ do pojawienia się objawowej lub klinicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem bądź wycofania zgody		
	Modyfikacje leczenia: w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, na podstawie decyzji badacza		
<i>PREVAIL</i>	Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień p.o.	Placebo (PBO): o wyglądzie identycznym do ENZ	Towarzyszące: w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH
	Modyfikacje leczenia: u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ≥ 3 stopnia nasilenia, której nie można złagodzić terapią, konieczne jest przerwanie terapii do momentu zmniejszenia się nasilenia toksyczności do stopnia ≤ 2 stopnia – pacjenci tacy mogą ponownie rozpocząć terapię w zmniejszonej dawce		
<i>PREVAIL Asia</i>	Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień	Placebo (PBO)	Towarzyszące: terapię analogami GnRH kontynuowano przez cały okres badania
	Czas leczenia: tak długo, jak pacjent wykazywał dobry profil bezpieczeństwa badanego leku oraz kontynuował ADT i jednocześnie do potwierdzonej centralnie progresji choroby na podstawie PSA i radiograficzne progresji choroby i rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej lub innego leku w fazie badań		

6.4 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W niniejszym rozdziale przeprowadzono ocenę zgodności populacji badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego z populacją określoną we wnioskowanym programie lekowym dla kryteriów dotyczących terapii NIR+AAP.

W większości prób zastosowano to samo kryterium wiekowe, co we wnioskowanym programie lekowym (≥ 18 lat) – jedynie w *HEAT* włączano pacjentów w wieku 18-90 lat, a w *PREVAIL Asia* nie sprecyzowano tych kryteriów. Jak jednak wskazują charakterystyki wyjściowe chorych wszystkich włączonych badań zarówno średni wiek, jak i jego mediana mieściły się w zakresie odpowiednio 69-71 i 67-78 lat.

We wszystkich próbach uwzględniono pacjentów z mCRPC. W większości z nich, podobnie jak w PL, włączano pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego – tylko w próbach *COU-AA-302* i *PREVAIL* dopuszczono również chorych z potwierdzeniem cytologicznym, a w badaniu *COU-AA-302 Asia* nie sprecyzowano w jaki sposób diagnoza miała zostać potwierdzona. Wymagano zastosowania ADT, w postaci farmakologicznej lub obustronnej orchidektomii, oraz oporności na kastrację z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy wynoszącym ≤ 50 ng/dl przy stwierdzeniu progresji choroby w ocenie PSA lub na podstawie badań obrazowych. Choroba musiała mieć charakter przerzutowy, co w większości potwierdzano za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii, ale bez obecności przerzutów do mózgu (we wszystkich badaniach; przy czym w *MAGNITUDE* zaznaczono, że objawowych), a dodatkowo w badaniach *COU-AA-302* i *HEAT* bez obecności przerzutów trzewnych i do wątroby, a w badaniu *HEAT* także bez przerzutów do płuc. W próbie *PREVAIL* wykluczano pacjentów z rozprzestrzenieniem nowotworu ograniczonym do regionalnych węzłów chłonnych miednicy. Tylko w dwóch próbach (*Khalaf 2019* i *PREVAIL*) sprecyzowano kryteria braku rozpoznania raka gruczołu krokowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego, wymagane też w PL.

W przypadku oceny sprawności, jedynie w badaniu *Khalaf 2019* przyjęto inny dopuszczalny stopień sprawności niż wymagany w PL zakres punktacji 0-1 wg ECOG – włączano w nim chorych ze stopniem sprawności 0-2 wg WHO (pacjenci ze stopniem 2 stanowili 16,8% analizowanej populacji i nie odnaleziono osobnych danych dla podgrupy pacjentów ze sprawnością 0-1 wg WHO).

Zgodnie z określonym w programie lekowym kryterium odnośnie braku wskazań klinicznych do chemioterapii w mCRPC we włączonych badaniach nie dopuszczano: chemioterapii opartej na taksanach w

ramach mCRPC (*MAGNITUDE*), chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu mCRPC (*COU-AA-302*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*), chemioterapii cytotoksycznej – docetakselu w terapii mCRPC (*COU-AA-302 Asia* i *HEAT* – w ostatnim badaniu wyjątek stanowiło zastosowanie docetakselu w przerzutowym raku gruczołu krokowego bez wcześniejszej hormonoterapii, jeśli leczenie to zostało zakończone w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem i nie trwało dłużej niż 6 cykli), ogółem wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej, a docetaksel był dozwolony tylko w przypadku raka hormonowrażliwego i otrzymało go 5% pacjentów (*Khalaf 2019*). W PL zaznaczono także, że kryterium szczegółowym warunkującym rozpoczęcie u chorych terapii NIR+AAP będzie brak wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi antyandrogenami nowej generacji na etapie mCRPC – tożsamy kryterium wystąpiło w badaniu *MAGNITUDE*, natomiast w próbie *HEAT* nie włączano pacjentów z wcześniejszą terapią lekami ukierunkowanymi na oś androgenów drugiej generacji, w tym enzalutamidem, w próbie *Khalaf 2019* wykluczano chorych stosujących wcześniej inhibitory CYP17A1 (np. abirateron) lub enzalutamid, jak i ogółem wcześniejsze linie leczenia choroby przerzutowej, w badaniu *PREVAIL* pacjentów z wcześniejszą terapią abirateronem i enzalutamidem, a w *PREVAIL Asia* chorych otrzymujących przed włączeniem do niej abirateron. W badaniach *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* nie odnaleziono kryterium, które mogło by być odzwierciedleniem wspomnianego warunku dotyczącego wcześniejszego leczenia antyandrogenami z PL (ale oba dotyczyły abirateronu, będącego pierwszą zarejestrowaną hormonoterapią nowej generacji, stąd kryterium wykluczenia wcześniejszego zastosowania nowoczesnych androgenów nie było potrzebne – zawierało się w kryterium zastosowania leków eksperymentalnych).

Kryteria programu dotyczące braku wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP, jak i obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2* dotyczą tylko terapii NIR+AAP, przez co odniesiono je tylko do zasad doboru pacjentów w badaniu *MAGNITUDE*. Wskazać można tylko, że w ocenie skuteczności w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla tej próby wykorzystano wyniki dla podgrupy pacjentów BRCA1/2 (populacja rejestracyjna i refundacyjna dla NIR+AAP), przez co w pozostałych badaniach występuje populacja ogólna nie w pełni odpowiadająca takiemu zawężeniu (leki te nie mają zawężenia rejestracyjnego do chorych z BRCA1/2, nie odnaleziono także wyników w takich podgrupach). Jest to ograniczenie prezentowanego porównania pośredniego, gdyż efektywność kliniczna enzalutamidu (jak również innych interwencji w węzłach łączących) została oceniona w populacji ogólnej (zawierającej w pewnych udziale chorych z mutacjami BRCA1/2), ale bez wyróżniania wyników w tej gorzej rokującej podgrupie, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

W PL i uwzględnionych badaniach wymagane były kryteria dotyczące adekwatnej wydolności narządów na podstawie badań laboratoryjnych, nieobecności schorzeń lub stanów będących przeciwwskazaniami do zastosowania terapii, jak i nieobecności innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem (wyjątek stanowi w ostatnim przypadku próba *PREVAIL Asia*).

Podsumowując, należy uznać, że populacje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, z wyjątkiem wymogu patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, w dużym stopniu odpowiadają populacji ujętej w proponowanym programie lekowym, jak również umożliwiają przeprowadzenie zaplanowanych analiz między opisywanymi badaniami.

Tabela 56. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – kryteria szczegółowe; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

<i>MAGNITUDE</i>	<i>COU-AA-302</i>	<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>HEAT</i>	<i>Khalaf 2019</i>	<i>PREVAIL</i>	<i>PREVAIL Asia</i>
Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenianą w kolejnym kryterium						
ORAZ						
Progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml LUB progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych						
kastracyjne stężenie testosteronu ≤50 ng/dl przy stosowaniu GnRH a lub po obustronnej orchiectomii z progresją PSA lub progresją radiograficzną	kastracyjne stężenie testosteronu <50 ng/dl (<1,7 nmol/l) przy trwającej terapii deprywacji androgenów (farmakologicznej lub chirurgicznej) z progresją PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresją radiograficzną (w tkance miękkiej lub kościach)	kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy <50 ng/dl (<1,7 nmol/l) przy trwającym leczeniu farmakologicznym lub chirurgicznym z progresją PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresją radiograficzną (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST)	kastracyjne stężenie testosteronu ≤1,7 nmol/l podczas stosowania terapii deprywacji androgenów z progresją choroby (biochemiczna lub obrazowa w oparciu o kryteria PCWG3)	kastracyjne stężenie testosteronu ≤1,7 nmol/l w trakcie kastracji farmakologicznej lub po wcześniej obustronnej orchiectomii z progresją PSA (w oparciu o kryteria PCWG2)	kastracyjne stężeniem testosteronu w surowicy wynoszące ≤1,73 nmol/l (50 ng/dl) w trakcie terapii analogiem GnRH lub wykonanej orchiectomii z progresją PSA bądź progresją radiograficzną w kościach (zgodnie z PCWG2) lub tkance miękkiej (zgodnie z RECIST 1.1) bądź obydwoma	kastracyjne stężenie testosteronu ≤1,73 nmol/l przy trwającej terapii deprywacji androgenów (z wykorzystaniem analogu GnRH lub obustronnej orchiectomii) z progresją choroby (PSA bądź w tkance miękkiej lub kościach)
Obecność przerzutów						
przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii, ALE: brak	przerzutowy rak gruczołu krokowego (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub przerzutami	przerzutowy rak gruczołu krokowego, ALE: brak przerzutów do mózgu	przerzutowy rak gruczołu krokowego (potwierdzone przerzuty do kości), ALE: brak przerzutów do mózgu oraz trzewnych i do	przerzutowy rak gruczołu krokowego (stwierdzony w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym i	przerzutowy rak gruczołu krokowego (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub mierzalną	przerzutowy rak gruczołu krokowego, ALE: brak przerzutów do mózgu lub podejrzania ich występowania

MAGNITUDE	COU-AA-302	COU-AA-302 Asia	HEAT	Khalaf 2019	PREVAIL	PREVAIL Asia
objawowych przerzutów do mózgu	stwierdzonymi w miejscach innych niż wątroba lub przerzuty w ramach oceny z użyciem TK/MRI – jeśli jedynym dowodem są przerzuty do węzłów chłonnych, muszą mieć one średnicę ≥ 2 cm), ALE: brak przerzutów do mózgu, a także przerzutów trzewnych i do wątroby		wątroby lub płuc na obrazowaniu TK	scyntygrafii kości), ALE: brak przerzutów do mózgu	chorobą w tkance miękkiej w ramach oceny z użyciem TK/MRI) ALE: brak przerzutów do mózgu/wykluczano pacjentów z rozprzestrzenieniem ograniczonym do regionalnych węzłów chłonnych miednicy	
Brak wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC						
brak wcześniejszego leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR], np. enzalutamid, apalutamid czy darolutamid lub stosowania AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją w terapii mCRPC lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC	—*	—*	brak wcześniejszej terapii lekami drugiej generacji, ukierunkowanymi na oś androgenów, w tym enzalutamidem	brak wcześniejszego stosowania inhibitorów CYP17A1 (np. abirateronu) lub enzalutamidu oraz brak wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej	brak wcześniejszego stosowania abirateronu i enzalutamidu	brak wcześniejszego stosowania abirateronu
Zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie						
brak wcześniejszej terapii systemowej mCRPC, w tym chemioterapii opartej na taksanach	brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej mCRPC	brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej mCRPC (docetaksel)	brak terapii docetakselem (wyjątek od tego stanowiło zastosowanie docetakselu w przerzutowym raku gruczołu krokowego bez wcześniejszej hormonoterapii, jeśli leczenie to zostało zakończone w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem i nie	brak wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej (dozwolona była terapia docetakselem w przypadku hormonowrażliwego schorzenia)	brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej mCRPC	brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej mCRPC

MAGNITUDE	COU-AA-302	COU-AA-302 Asia	HEAT	Khalaf 2019	PREVAIL	PREVAIL Asia
było dłuższe niż 6 cykli)						
Brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP						
+	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
Obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>						
+	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
OCENA ZGODNOŚCI						
<u>Wysoka zgodność</u>	Kryteria w wiąż- szości zgodne – *w próbie nie sprecyzowano kryterium doty- czącego braku wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC – ale octan abi- rateronu jest pierwszym zare- jestrowanym an- tyandrogenem nowej generacji	Kryteria w wiąż- szości zgodne – *w próbie nie sprecyzowano kryterium doty- czącego braku wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC – ale octan abi- rateronu jest pierwszym zare- jestrowanym an- tyandrogenem nowej generacji	<u>Wysoka zgod- ność</u>	<u>Wysoka zgod- ność</u>	<u>Wysoka zgod- ność</u>	<u>Wysoka zgod- ność</u>

Tabela 57. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – kryteria szczegółowe; badania *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*.

MAGNITUDE	COU-AA-302	COU-AA-302 Asia	HEAT	Khalaf 2019	PREVAIL	PREVAIL Asia
Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego						
histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego	histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego	histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego
Brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego						
–	–	–	–	–	bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub drobnokomórkowego	–

MAGNITUDE	COU-AA-302	COU-AA-302 Asia	HEAT	Khalaf 2019	PREVAIL	PREVAIL Asia
Wiek ≥18 lat						
+	+	+	wiek 18-90 lat	+	+	nie podano ograniczeń wiekowych
0-1 stopień sprawności wg ECOG						
+	+	+	+	stopień 0-2 wg WHO	+	+
Adekwatna wydolność narządowa określa na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi, zgodnie z zapisami aktualnej ChPL						
<p>prawidłowe widłowe wartości parametrów laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez przetoczenia krwi w ciągu ≥ 30 dni, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiorce moczu, stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l, AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN i bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $>1,5 \times$ GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednio oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$ GGN, pacjent</p> <p>odpowiednie wartości hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, niezależnie od zastosowania przetoczenia krwi, liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu l$, stężenie albuminy ≥ 3 g/dl, stężenie kreatyniny $< 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, stężenie potasu $\geq 3,5$ nmol/l, stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem chorych z udokumentowanym zespołem Gilberta), AST lub ALT $< 2,5 \times$ GGN</p> <p>odpowiednie laboratoryjne parametry hematologiczne i biochemiczne, w tym ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN</p> <p>odpowiednia czynność wątroby i nerek (kreatynina $< 1,5 \times$ GGN, bilirubina całkowita $< 1,5 \times$ GGN oraz AST lub ALT $\leq 2,5 \times$ GGN)</p> <p>odpowiednie hematologiczne parametry laboratoryjne, w tym liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny ≥ 80 g/l</p> <p>prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu l$, liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu l$ lub stężenie hemoglobiny $\geq 5,6$ mmol/l (9 g/dl) – pacjenci nie mogli otrzymywać jakichkolwiek czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub przetoczenia krwi w ciągu 28 dni od przeprowadzenia tych badań, bilirubina całkowita, ALT lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN, stężenie kreatyniny $\leq 177 \mu mol/l$ (≤ 2 mg/dl), stężenie albuminy ≥ 30 g/l ($\geq 3,0$ g/dl)</p>						

MAGNITUDE	COU-AA-302	COU-AA-302 Asia	HEAT	Khalaf 2019	PREVAIL	PREVAIL Asia
może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego)						
Nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii						
+	+	+	+	+	+	+
Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem						
+	+	+	+	+	+	-
Brak przeciwwskazań do stosowania leku, zgodnie z zapisami aktualnej ChPL						
+	+	+	+	+	+	+
<u>OCENA ZGODNOŚCI</u>						

<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie nie sprecyzowano kryterium dotyczącego braku rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobno-komórkowego lub raka przewodowego	<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie nie sprecyzowano kryterium dotyczącego braku rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobno-komórkowego lub raka przewodowego oraz nie określono metody potwierdzenia diagnozy	<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie nie sprecyzowano kryterium dotyczącego braku rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobno-komórkowego lub raka przewodowego oraz nie określono metody potwierdzenia diagnozy	<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie nie sprecyzowano kryterium dotyczącego braku rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobno-komórkowego lub raka przewodowego oraz uwzględniono pacjentów wieku 18-90 lat	<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie uwzględniano pacjentów ze stopniem sprawności 0-2 wg WHO	<u>Kryteria w większości zgodne</u> – w próbie dopuszczono także cytologiczne potwierdzenie diagnozy	<u>Umiarkowana zgodność</u> – w próbie nie sprecyzowano kryterium dotyczącego braku rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobno-komórkowego lub raka przewodowego, kryterium adekwatnej wydolności narządów, kryterium nieobecności innych nowotworów niekontrolowanych leczenia oraz nie określono ograniczeń wiekowych
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6.5 Skuteczność kliniczna

6.5.1 Dane źródłowe

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie dostępnych danych źródłowych z poszczególnych okresów obserwacji dla analizowanych badań. Dane w tabelach przedstawiono w oryginalnym kierunku porównania, jednak dla niektórych badań (*Khalaf 2019*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*) na potrzeby przeprowadzonej analizy wykorzystywano wartość przeciwną logarytmu HR.

W obliczeniach wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane dla danego punktu końcowego raportowane w ocenianych badaniach. W przypadku oceny radiograficznej progresji choroby, jako główny brano pod uwagę wynik oceny lokalnej, a jako oddzielny punkt końcowy analizowano wyniki oceny niezależnych komisji.

Tabela 58. Przeżycie całkowite (OS) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	27/113 (23,9%*)	NO ██████████	29/112 (25,9%*)	NO ██████████	0,96 (0,57; 1,63); p = 0,88	-0,0408	0,2680
		Chi 2023a		IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	43/113 (38,1%*)	29,3 (██████████)	49/112 (43,8%*)	28,6 (██████████)	0,88 (0,58; 1,34); p = 0,5505	-0,1278	0,2136
		Chi 2023c		FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	██████████	30,4 (██████████)	██████████	28,6 (██████████)	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828	-0,2383	0,1796
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013, FU ok. 22 mies.	241/872 (28%)	32,4	299/845 (35%)	30,2	0,71 (0,6; 0,84); p < 0,001	-0,3425	0,0858
		Beer 2014		15.01.2014, FU 26,2 mies. w ENZ i 26,5 mies. w PBO	299/872 (34%)	NO	357/845 (42%)	31	0,73 (0,63; 0,85); p < 0,001	-0,3147	0,0764
		Beer 2017		01.06.2014; FU 32 mies.	bd.	35,3 (32,2; NO)	bd.	31,3 (28,8; 34,2)	0,77 (0,67; 0,88); p = 0,0002	-0,2614	0,0696
		Armstrong 2020		30.09.2017; FU 69 mies.	689/872 (79,0%*)	36 (34; 38)	693/845 (82,0%*)	31 (29; 34)	0,83 (0,75; 0,93); p = 0,0008	-0,1863	0,0549
Nie	COU-AA-302	Ryan 2015	AAP vs PBO+P	IA1 (08.10.2011)	bd.	bd.	bd.	bd.	1,08 (0,73; 1,61); p = 0,69	0,0770	0,2018
		Morris 2015		12.2011	147/546 (26,9%*)	NO	186/542 (34,3%*)	27,2	0,75 (0,61; 0,93); p = 0,0097	-0,2877	0,1076
		Ryan 2015		IA2 (17.06.2012)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,75 (0,61; 0,93); p = 0,0097	-0,2877	0,1076
		Rathkopf 2014, Ryan 2015		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	200/546 (36,6%*)	35,3	234/542 (43,2%*)	30,1	0,79 (0,66; 0,95); p = 0,015	-0,2357	0,0929
		Ryan 2015		31.03.2014, FU 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8)	354/546 (64,8%*)	34,7 (32,7; 36,8)	387/542 (71,4%*)	30,3 (28,7; 33,3)	0,81 (0,70; 0,93); p = 0,0033	-0,2107	0,0725

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Tak	PREVAIL Asia†	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	11/198 (5,6%)	NO	22/190 (11,6%)	NO	0,33 (0,16; 0,67); p = 0,0015	-1,1087	0,3653
		Pu 2022		04.11.2020, FU 5 lat	85/202 (42,1%)	39,06 (zakres: 1,7-77,7)	78/193 (40,4%)	27,10 (zakres: 0,3-76,0)	0,70 (0,51; 0,95); p = 0,0208	-0,3567	0,1587

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

† badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 59. Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	bd.	19,3	bd.	12,4	0,5 (0,33; 0,75); p = 0,0006	-0,6931	0,2094
		Chi 2023a		IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	29,3	bd.	13,8	0,46 (0,32; 0,67); p < 0,0001	-0,7765	0,1885
		CSR		██████████	█	█	█	█	██████████	█	█
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	bd.	7,9 (5,5; 11,0)	bd.	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74	-0,0513	0,1560
Nie	PREVAIL	Beer 2017	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	20,0 (18,9; 22,1)	bd.	5,4 (4,1; 5,6)	0,32 (0,28; 0,37); p < 0,0001	-1,1394	0,0711
		Rathkopf 2018		06.05.2012	bd.	16,4 (13,8; NO)	bd.	5,5 (5,2; 5,6)	0,22 (0,18; 0,27); p < 0,001	-1,5141	0,1034

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
		<i>Rathkopf 2018</i>		16.09.2013, dodatkowe 16 mies.	bd.	19,7 (18,1; 22,3)	bd.	5,4 (4,2; 5,6)	0,31 (0,27; 0,35); p < 0,001	-1,1712	0,0662
		<i>Morris 2015</i>		IA1, 20.12.2010, FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	174/546 (31,9%*)	13,7	261/542 (48,2%*)	8,3	0,49 (0,41; 0,6); p < 0,001	-0,7133	0,0971
Nie	COU-AA-302	<i>Ryan 2013, Morris 2015</i>	AAP vs PBO+P	IA2, 20.12.2011	271/546 (49,6%*)	16,5	336/542 (62,0%*)	8,3	0,53 (0,45; 0,62); p < 0,001	-0,6349	0,0818
		<i>Rathkopf 2014</i>		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	292/546 (53,5%*)	16,5	352/542 (64,9%*)	8,2	0,52 (0,45; 0,61); p < 0,0001	-0,6539	0,0776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 60. Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	<i>Chi 2023</i>	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	45/113 (39,8%)	16,6 ██████████	64/112 (57,1%)	10,9 ████████	0,53 (0,36; 0,79); p = 0,0014	-0,6349	0,2005
		<i>Chi 2023a</i>		IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	19,5 ████████	bd.	10,9 ████████	0,55 (0,39; 0,78); p = 0,0007	-0,5978	0,1768
Nie	<i>Khalaf 2019</i>	<i>Khalaf 2019</i>	AAP vs ENZ	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	bd.	7,9 (5,5; 11,0)	bd.	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74	-0,0513	0,1560
Nie	PREVAIL	<i>Beer 2014</i>	ENZ vs PBO	06.05.2012	118/832 (14%)	NO	321/801 (40%)	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001	-1,6607	0,1090

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
		<i>Rathkopf 2018</i>		06.05.2012	118/832 (14,2%)	NO (13,8; NO)	321/801 (40,1%)	3,9 (3,7; 5,4)	0,23 (0,19; 0,3); p < 0,001 ‡	-1,4697	0,1165
Nie	<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2013, Morris 2015</i>	AAP vs PBO+P	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	150/546 (27,5%*)	NO	251/542 (46,3%*)	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001	-0,8440	0,1010
Tak	<i>PREVAIL Asia†</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ vs PBO	20.09.2015	40/198 (20,2%)	NO	66/190 (34,7%)	5,29 (3,61; 11,33)	0,31 (0,2; 0,46); p < 0,0001	-1,1712	0,2125

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

‡ analiza wrażliwości, uwzględniająca cenzorowanie pacjentów z progresją choroby w tkankach miękkich do 13 tygodnia bez potwierdzonego skanu (cenzorowanie pacjentów w dniu wystąpienia najwcześniejszej progresji w tkankach miękkich);

† badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 61. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
		<i>Chi 2023</i>		IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	22/113 (19,5%)	NO ██████████	33/112 (29,5%)	26,0 ██████████	0,58 (0,33; 1,01); p = 0,05	-0,5447	0,2854
Nie	<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	28/113 (24,8%)	NO ██████████	44/112 (39,3%)	27,3 ██████████	0,56 (0,35; 0,9); p = 0,0152	-0,5798	0,2409
		<i>Chi 2023c</i>		FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	██████████	█	██████████	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192	-0,5142	0,2220
Nie	<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2014</i>	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	28,0	bd.	10,8	0,35 (0,3; 0,4); p < 0,001	-1,0498	0,0734

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	bd.	25,2	bd.	16,8	0,58 (0,49; 0,69); p < 0,001	-0,5447	0,0873
		Rathkopf 2014		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	26,5	bd.	16,8	0,61 (0,51; 0,72); p < 0,0001	-0,4943	0,0880
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	8/198 (4,0%)	NO	18/190 (9,5%)	13,93 (NO; NO)	0,28 (0,12; 0,66); p = 0,002	-1,2730	0,4349
Tak	COU-AA-302 Asia [†]	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	1/157 (0,6%)	NO (zakres: 1,0+ do 11,1+)	2/156 (1,3%)	NO (zakres: 0,7+ do 11,2+)	0,361 (0,032; 4,069); p = 0,3908	-1,0189	1,2361

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

† badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 62. Czas do progresji PSA (TPSA) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	bd.	NO	bd.	9,2	0,46 (0,3; 0,69); p < 0,001	-0,7765	0,2125
		Chi 2023a		IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	18,43	bd.	9,23	0,478 (0,328; 0,696); p < 0,0001	-0,7381	0,1919
		CSR									
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 21,6 mies. (IQR: 6,7; 28,5)	bd.	11,2 (8,3; 15,0)	bd.	10,2 (7,5; 14,7)	0,95 (0,66; 1,36); p = 0,78	-0,0513	0,1844
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	11,2	bd.	2,8	0,17 (0,15; 0,2); p < 0,001	-1,7720	0,0734

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	bd.	11,1	bd.	5,6	0,49 (0,42; 0,57); p < 0,001	-0,7133	0,0779
		Rathkopf 2014		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	11,1	bd.	5,6	0,50 (0,43; 0,58); p < 0,0001	-0,6931	0,0763
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	78/198 (39,4%)	8,31 (5,72; 10,25)	80/190 (42,1%)	2,86 (2,83; 4,63)	0,38 (0,27; 0,52); p < 0,0001	-0,9676	0,1672
Tak	COU-AA-302 Asia [†]	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	34/157 (21,7%*)	NO	60/156 (38,5%*)	3,8	0,42 (0,27; 0,65); p < 0,0001	-0,8675	0,2241

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

† badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 63. Odpowiedź na leczenie (ORR) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	n1/ N1	%	n2/ N2	%	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA1 (08.10.2021), FU 16,7 mies.	29/56	51,8%*	15/48	31,3%*	IS	2,36 (1,06; 5,28) p = 0,0362	0,21 (0,02; 0,39) NNH = 5 (3; 50) p = 0,0298
		Chi 2023a		IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	28/56	50,0%	15/48	31,3%	NS	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474
		CSR		FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	████	████	████	████	█	████████	████████

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	n1/ N1	%	n2/ N2	%	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	233/396	58,8%*	19/381	5,0%*	<0,001	27,23 (16,47; 45,03) p < 0,0001	0,54 (0,49; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	36/546	6,6%*	16/542	3,0%*	<0,001	2,32 (1,27; 4,23) p = 0,0061	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 90) p = 0,0047
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	18/65	27,7%*	1/60	1,7%*	<0,0001	22,60 (2,91; 175,49) p = 0,0029	0,26 (0,15; 0,37) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Tak	COU-AA-302 Asia†	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	8/35	22,9%*	2/42	4,8%*	0,0369	5,93 (1,17; 30,08) p = 0,0318	0,18 (0,03; 0,33) NNH = 6 (3; 37) p = 0,0207

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

† badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 64. Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	In (HR)*	SE In (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	NO ██████	bd.	22,11 ██████	0,70 (0,44; 1,12); p = 0,1338	-0,3567	0,2383
		Chi 2023b		FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	██████	██████████	██████	██████████	0,81 (0,52; 1,25); ██████████	-0,2107	0,2237
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,56 (0,47; 0,68); IS	-0,5798	0,0942

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	COU-AA-302	Basch 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	bd.	26,7 (19,4; NO)	bd.	19,4 (16,6; NO)	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,109	-0,1625	0,1047
		Rathkopf 2014		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	25,8	bd.	20,3	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,1		
Tak	COU-AA-301 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	10/157 (6,4%)	25 percentyl NO (NO; NO)	15/156 (9,6%)	25 percentyl NO (6,47; NO)	0,608 (0,272; 1,363); p = 0,2228	-0,4976	0,4111

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 65. Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	NO ██████	bd.	NO ██████	0,67 (0,4; 1,12); NS	-0,4005	0,2627
		Chi 2023b		FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	██████	██████████	██████	██████	0,77 (0,48; 1,23); ██████████	-0,2614	0,2401
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,57 (0,48; 0,69); IS	-0,5621	0,0926
Nie	COU-AA-302	Basch 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	bd.	10,3 (9,3; 13,0)	bd.	7,4 (6,4; 8,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005	-0,2357	0,0837
		Rathkopf 2014		IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	10,3	bd.	7,4	0,80 (0,68; 0,93); p = 0,005	-0,2231	0,0799

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Tak	<i>COU-AA-302 Asia[†]</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	31/157 (19,7%)	NO (8,35; NO)	42/156 (26,9%)	7,79 (5,55; NO)	0,62 (0,384; 1,000); p = 0 ,0481	-0,4780	0,2442

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z CSR;

[†] badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w tej podgrupie chorych we wcześniejszych próbach (stanowiła ona ≤5% analizowanych pacjentów), jednak obejmowało ono również pacjentów rasy białej z Rosji, którzy stanowili 22% populacji omawianego badania;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Tabela 66. Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	5,52 (2,89, 7,46)	bd.	6,14 (3,78, 11,10)	1,066 (0,757; 1,502); p = 0,7144	0,0639	0,1748
Nie	<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2014</i>	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	bd.	bd.	bd.	0,63 (0,54; 0,72); p < 0,001	-0,4620	0,0734
Nie	<i>COU-AA-302</i>	<i>Rathkopf 2014</i>	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	12,7 (11,1; 14,0)	bd.	8,3 (7,4; 10,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005	-0,2357	0,0837
Tak	<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ vs PBO	20.09.2015	9/198 (4,5%)	NO (zakres: 0,0-14,0)	7/190 (3,7%)	NO (zakres: 0,0-11,1)	0,73 (0,27; 1,99); p = 0,54	-0,3147	0,5096

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

6.5.2 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego – NIR+AAP vs ENZ. Kolorem oznaczono istotność wyniku wg klucza przedstawionego pod tabelą.

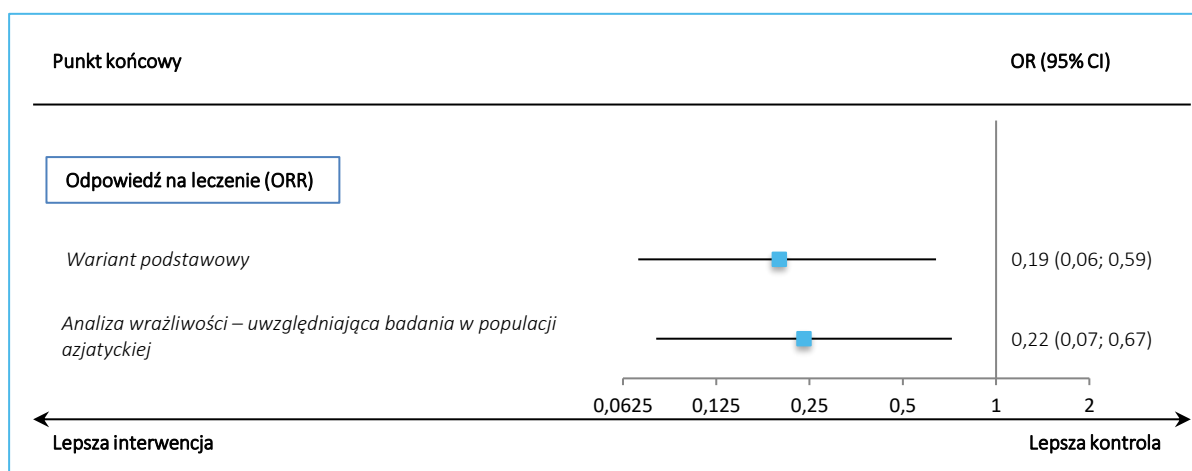
Tabela 67. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z ENZ na podstawie porównania pośredniego.

Analiza	NIR+AAP vs ENZ
Przeżycie całkowite (OS) – HR	
Wariant podstawowy	0,77 (0,52; 1,14)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,78 (0,53; 1,16)
Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – HR	
Wariant podstawowy	0,77 (0,51; 1,17)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,54 (0,09; 3,26)
Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna – HR	
Wariant podstawowy	1,24 (0,79; 1,96)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,71 (0,05; 9,41)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,02 (0,05; 17,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,69 (0,08; 5,61)
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – HR	
Wariant podstawowy	1,04 (0,64; 1,70)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,64; 1,70)
Czas do progresji PSA (TPSA) – HR	
Wariant podstawowy	0,68 (0,04; 12,03)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,64 (0,09; 4,60)
Odpowiedź na leczenie (ORR) – OR	
Wariant podstawowy	0,19 (0,06; 0,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,22 (0,07; 0,67)
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – HR	
Wariant podstawowy	1,23 (0,73; 2,06)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,20 (0,72; 2,02)
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – HR	
Wariant podstawowy	1,08 (0,64; 1,83)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,62; 1,78)
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score – HR	
Wariant podstawowy	1,34 (0,89; 2,01)

Analiza	NIR+AAP vs ENZ
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,33 (0,89; 2,00)
Legenda:	
NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy
NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy

Poniżej na wykresach podsumowano zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego dla skuteczności klinicznej, oddzielnie dla punktów końcowych, gdzie niższa wartość efektu jest korzystna (przeżycie całkowite, radiograficzna progresja choroby w ocenie lokalnej i centralnej, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami, czas do progresji PSA, czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], czas do pogorszenia wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9] oraz czas do pogorszenia jakości życia w ocenie kwestionariusza FACT-P) i dla punktów końcowych, gdzie korzystna jest wyższa wartość (odpowiedź na leczenie).

Wykres 12. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej porównania pośredniego dla punktów końcowych, gdzie wyższa wartość efektu jest korzystna: NIR+AAP vs ENZ.



6.5.3 Przeżycie całkowite (OS)

Ocena przeżycia była wykonywana we wszystkich badaniach w taki sam sposób – jako obserwacja chorych od momentu randomizacji do zgonu. W badaniach analizę przeżycia wykonywano za pomocą stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, oceniając efekt leczenia dla zmiennej czas do zdarzenia. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem *PREVAIL Asia*, przeprowadzona analiza uwzględniała dopasowanie na czynniki stratyfikacyjne (w *PREVAIL Asia* – niestratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa).

W badaniu *MAGNITUDE* w analizie uwzględniono następujące czynniki stratyfikacji: wcześniejszej ekspozycji na chemioterapię opartą na taksanach (tak vs nie), wcześniejszej ekspozycji na terapię ukierunkowaną na receptor androgenowy (wcześniejsza terapia antyandrogenowa nowej generacji, taka jak enzalutamid, apalutamid, darolutamid, vs brak wcześniejszej terapii antyandrogenowej nowej generacji) oraz wcześniejsze stosowanie AAP (tak vs nie).

W *COU-AA-302* obliczenia stratyfikowano względem początkowej wartości statusu ECOG.

W *PREVAIL* w analizie uwzględniono dopasowanie na status ECOG w (0 vs 1) i początkową wartość stężenia PSA (na poziomie lub poniżej mediany vs powyżej mediany).

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analiz.

6.5.3.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023c	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	30,4 █	█	28,6 █	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828	-0,2383	0,1796
Nie	PREVAIL	Armstrong 2020	ENZ vs PBO	30.09.2017; FU 69 mies.	689/872 (79,0%*)	36 (34; 38)	693/845 (82,0%*)	31 (29; 34)	0,83 (0,75; 0,93); p = 0,0008	-0,1863	0,0549
Nie	COU-AA-302	Ryan 2015	AAP vs PBO+P	31.03.2014, FU 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8)	354/546 (64,8%*)	34,7 (32,7; 36,8)	387/542 (71,4%*)	30,3 (28,7; 33,3)	0,81 (0,70; 0,93); p = 0,0033	-0,2107	0,0725

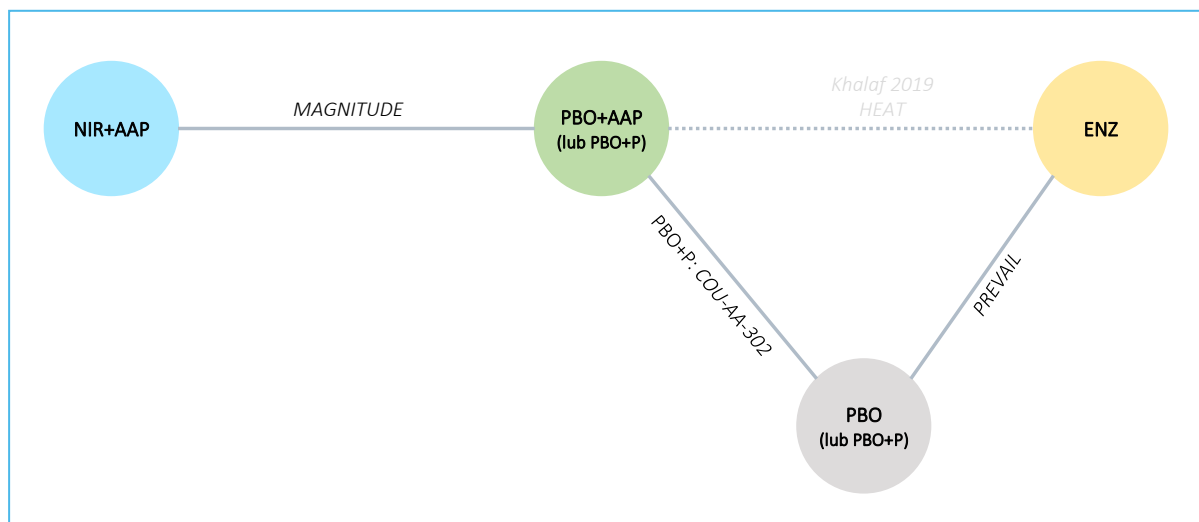
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki obliczeń prowadzonego porównania pośredniego. Ze względu na zbliżone wartości parametru DIC pomiędzy ocenianymi modelami (5,989 vs 6,001 odpowiednio dla *fixed* i *random*), wybrano model efektów stałych.

Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

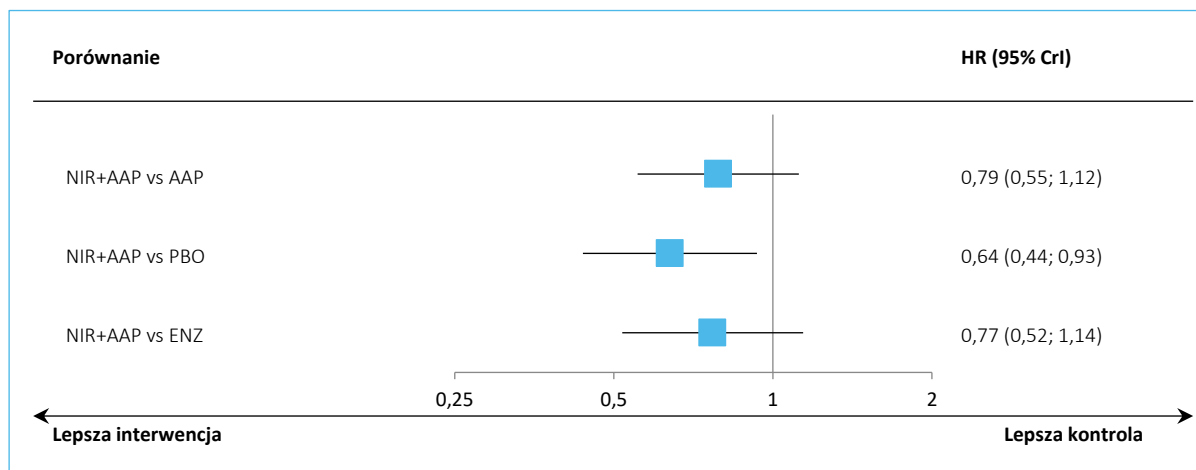
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,989	Model random DIC = 6,001
NIR+AAP vs AAP	0,79 (0,55; 1,12)	0,79 (0,50; 1,23)
NIR+AAP vs PBO	0,64 (0,44; 0,93)	0,64 (0,37; 1,11)
NIR+AAP vs ENZ	0,77 (0,52; 1,14)	0,77 (0,41; 1,45)

W analizie nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ w ocenie przeżycia całkowitego. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie OS. Należy przy tym uwzględnić, że w przypadku badania *MAGNITUDE* okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w *MAGNITUDE* vs 69 mies. w *PREVAIL* oraz 49,2 mies. w *COU-AA-302*). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono

wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



Wyniki porównania poszczególnych interwencji w modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej. Interwencje zostały uszeregowane wraz z malejącą wartością parametru SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych od ocenianej, tym samym reprezentując ranking skuteczności ocenianych terapii. Wartości przedstawione w komórkach tabeli dotyczyły porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli z interwencją określoną w danym wierszu tabeli.

Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

NIR+AAP	AAP	ENZ	PBO
0,79 (0,55; 1,12)			
0,77 (0,52; 1,14)	0,98 (0,82; 1,17)		
0,64 (0,44; 0,93)	0,81 (0,70; 0,93)	0,83 (0,75; 0,92)	
SUCRA			
93,37%	56,52%	49,70%	0,41%

NIR+AAP uzyskał pierwsze miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 93,37%. W dalszej kolejności uplasował się AAP i ENZ, a PBO uzyskało ostatnią rangę.

6.5.3.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie *PREVAIL Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Tabela 71. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023c	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	30,4 █	█	28,6 █	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828	-0,2383	0,1796
Nie	PREVAIL	Armstrong 2020	ENZ vs PBO	30.09.2017; FU 69 mies.	689/872 (79,0%*)	36 (34; 38)	693/845 (82,0%*)	31 (29; 34)	0,83 (0,75; 0,93); p = 0,0008	-0,1863	0,0549
Nie	COU-AA-302	Ryan 2015	AAP vs PBO+P	31.03.2014, FU 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8)	354/546 (64,8%*)	34,7 (32,7; 36,8)	387/542 (71,4%*)	30,3 (28,7; 33,3)	0,81 (0,70; 0,93); p = 0,0033	-0,2107	0,0725
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	FU 5 lat, 04.11.2020	85/202 (42,1%)	39,06 (zakres: 1,7-77,7)	78/193 (40,4%)	27,10 (zakres: 0,3-76,0)	0,70 (0,51; 0,95); p = 0,0208	-0,3567	0,1587

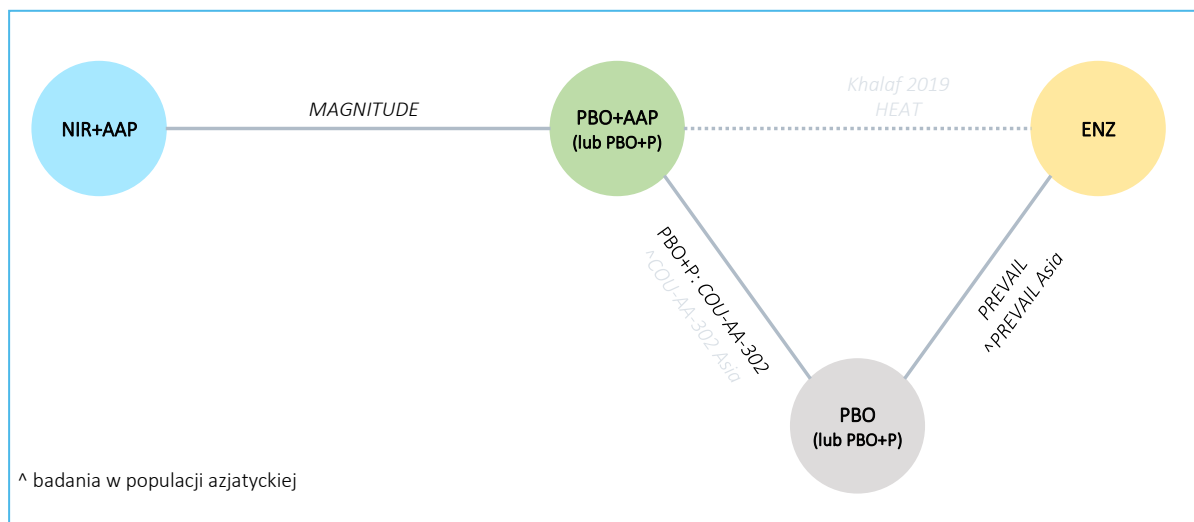
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki obliczeń prowadzonego porównania pośredniego. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wartość wskaźnika DIC w tym modelu była niższa niż ta obserwowana w modelu efektów losowych (*random*): 7,026 vs 7,462.

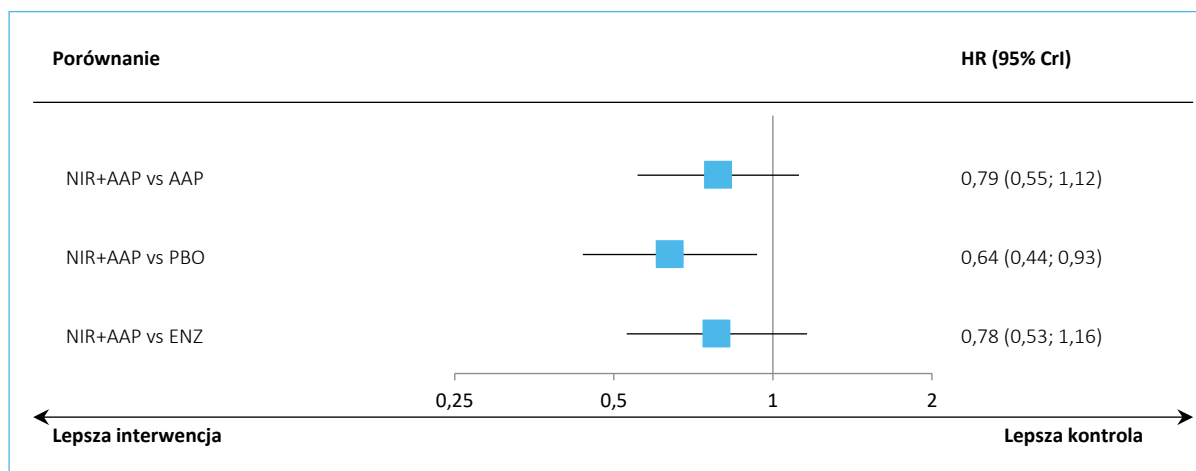
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 7,026	Model random DIC = 7,462
NIR+AAP vs AAP	0,79 (0,55; 1,12)	0,79 (0,47; 1,32)
NIR+AAP vs PBO	0,64 (0,44; 0,93)	0,64 (0,33; 1,24)
NIR+AAP vs ENZ	0,78 (0,53; 1,16)	0,81 (0,39; 1,73)

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy – terapia NIR+AAP nie różniła się znacząco od ENZ w ocenie przeżycia całkowitego. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie OS.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

NIR+AAP		AAP		ENZ		PBO	
0,79 (0,55; 1,12)		0,99 (0,83; 1,18)		0,82 (0,74; 0,90)		0,41%	
0,78 (0,53; 1,16)		0,81 (0,70; 0,93)		0,82 (0,74; 0,90)		0,41%	
0,64 (0,44; 0,93)		0,81 (0,70; 0,93)		0,82 (0,74; 0,90)		0,41%	
SUCRA							
92,86%		53,95%		52,78%		0,41%	

W rankingu ocenianych terapii, NIR+AAP zajmował pierwsze miejsce uzyskując wynik SUCRA 92,86%.

W dalszej kolejności klasyfikowano AAP i ENZ, natomiast ostatnią rangę zyskało PBO.

6.5.4 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna

Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) definiowano podobnie w badaniach, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej. Wyniki oceny lokalnej dla tego punktu

końcowego wybrano jako główne, ze względu na dłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane, w porównaniu do oceny centralnej, która w większości badań kończyła się w momencie wykazania założonej w protokole istotności w trakcie analiz pośrednich.

W badaniu *Khalaf 2019* nie sprecyzowano czy ocena PFS wykonywana była lokalnie czy centralnie, w związku z czym badanie to rozpatrywano w obydwu analizach.

[REDACTED]

15.1.

6.5.4.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny radiograficznego przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

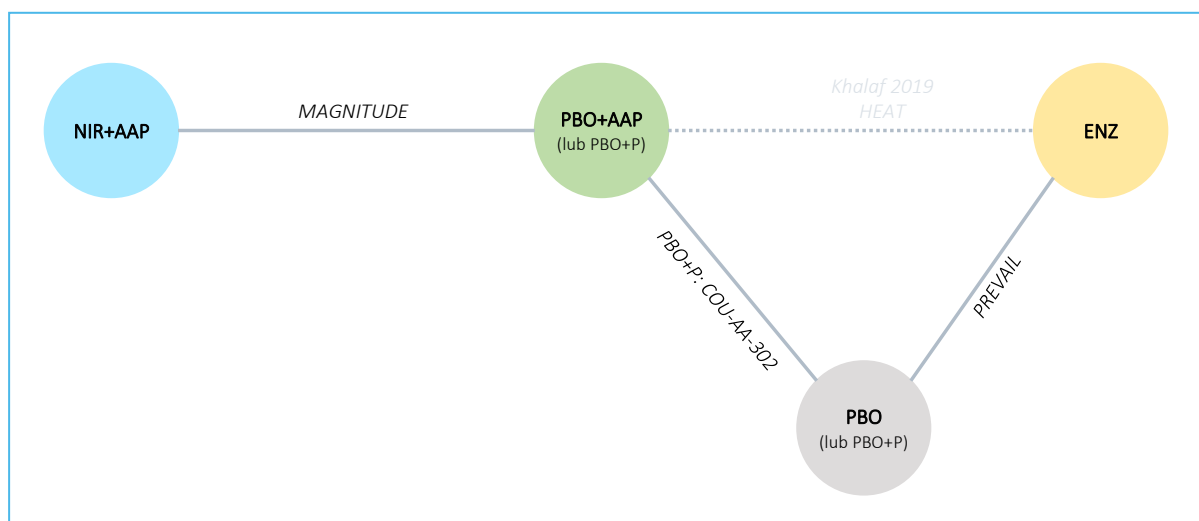
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	29,3	bd.	13,8	0,46 (0,32; 0,67); p < 0,0001	-0,7765	0,1885
Nie	PREVAIL	Rathkopf 2018	ENZ vs PBO	16.09.2013, dodatkowe 16 mies.	bd.	19,7 (18,1; 22,3)	bd.	5,4 (4,2; 5,6)	0,31 (0,27; 0,35); p < 0,001	-1,1712	0,0662
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	292/546 (53,5%*)	16,5	352/542 (64,9%*)	8,2	0,52 (0,45; 0,61); p < 0,0001	-0,6539	0,0776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był taki sam w obu modelach, więc wybrano model efektów stałych (*fixed*): 5,998 vs 5,998, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

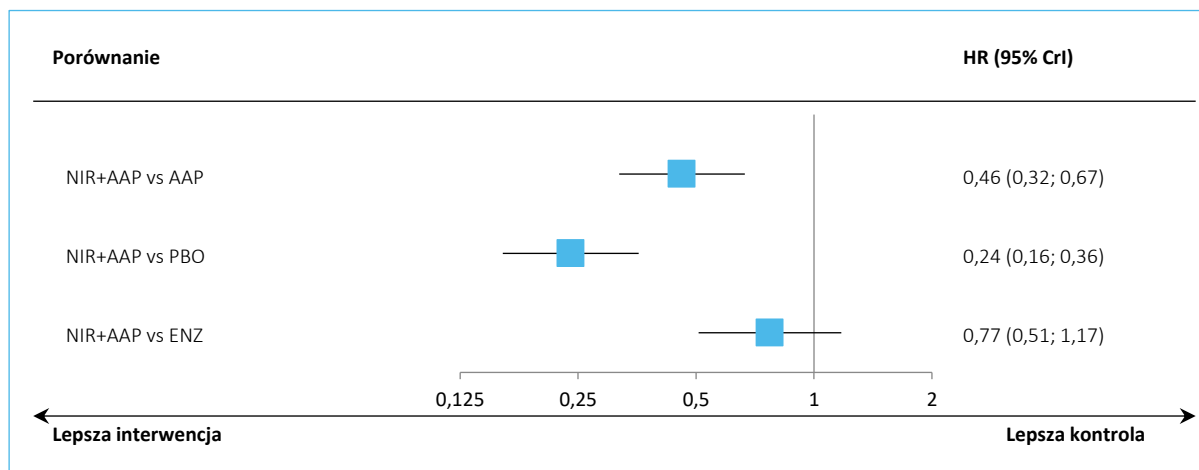
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,998	Model random DIC = 5,998
NIR+AAP vs AAP	0,46 (0,32; 0,67)	0,46 (0,10; 2,08)
NIR+AAP vs PBO	0,24 (0,16; 0,36)	0,24 (0,03; 1,98)
NIR+AAP vs ENZ	0,77 (0,51; 1,17)	0,77 (0,06; 10,12)

Nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami, NIR+AAP vs ENZ, w ocenie lokalnej przeżycia wolnego od progresji choroby (rPFS). Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie rPFS. Należy zauważyć, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w

gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

NIR+AAP			
0,77 (0,51; 1,17)	ENZ		
0,46 (0,32; 0,67)	0,60 (0,49; 0,73)	AAP	
0,24 (0,16; 0,36)	0,31 (0,27; 0,35)	0,52 (0,45; 0,61)	PBO
SUCRA			
96,22%	70,45%	33,33%	0,00%

W przedstawionym rankingu skuteczności analizowanych terapii, NIR+AAP uzyskał pierwsze miejsce – wskaźnik SUCRA dla tego leku wynosił 96,22%.

6.5.4.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości oprócz 3 badań z wariantu podstawowego, włączono badanie *Khalaf 2019*.

W badaniu tym ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ w zakresie twardych punktów końcowych, w związku z czym badanie to zostało uwzględnione w analizie wrażliwości. W badaniu *Khalaf 2019*, porównanie AAP vs ENZ nie wykazało istotnych różnic w PFS: HR = 0,95 – bliski 1 wskazuje na brak różnic między tymi lekami, na ich podobną skuteczność w ocenie PFS. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie to miało odmienną metodykę od pozostałych badań uwzględnionych w analizie. W badaniu tym oceniano sekwencję stosowania dwóch leków hormonalnych, AAP i ENZ, w ramach próby RCT prowadzonej w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa sekwencja AAP→ENZ, druga grupa sekwencja ENZ→AAP). Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokokopolowej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki oceny z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).

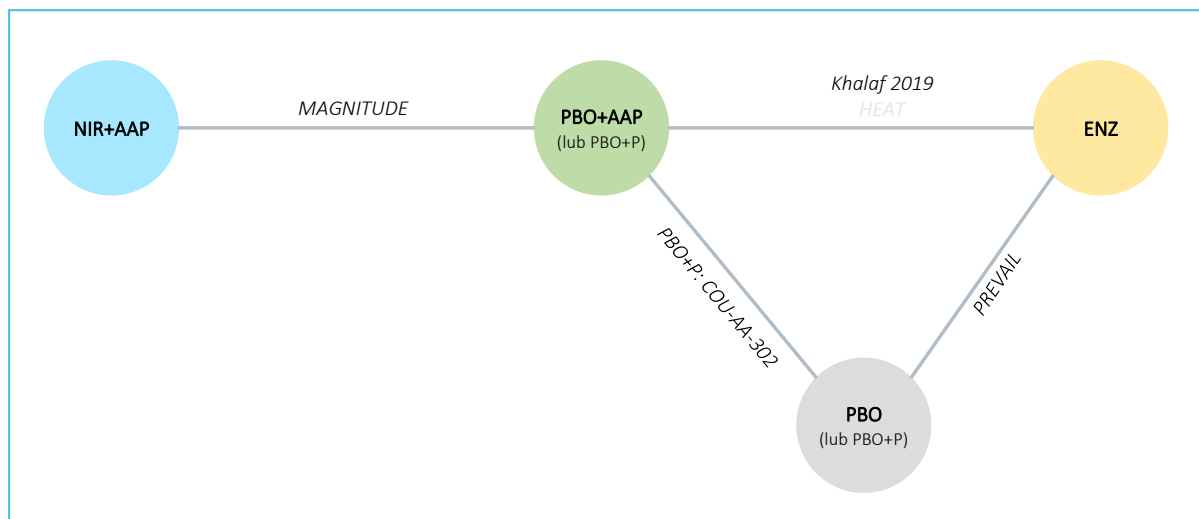
Wczesniejsza chemioterapia	100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	29,3	bd.	13,8	0,46 (0,32; 0,67); p < 0,0001	-0,7765	0,1885
Nie	Nie	PREVAIL	Rathkopf 2018	ENZ vs PBO	16.09.2013, dodatkowe 16 mies.	bd.	19,7 (18,1; 22,3)	bd.	5,4 (4,2; 5,6)	0,31 (0,27; 0,35); p < 0,001	-1,1712	0,0662
Nie	Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	bd.	7,9 (5,5; 11,0)	bd.	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74	-0,0513	0,1560
Nie	Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	292/546 (53,5%*)	16,5	352/542 (64,9%*)	8,2	0,52 (0,45; 0,61); p < 0,0001	-0,6539	0,0776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć, którą tworzyły interwencje uwzględnione w ocenianych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych: efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Z uwagi na fakt, że parametr DIC dla modelu efektów losowych był wyraźnie mniejszy niż dla modelu efektów stałych (8,174 vs 15,309), przyjęto model efektów losowych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 15,309	Model random DIC = 8,174
NIR+AAP vs AAP	0,46 (0,32; 0,67)	0,46 (0,11; 1,89)
NIR+AAP vs PBO	0,22 (0,15; 0,32)	0,20 (0,03; 1,21)
NIR+AAP vs ENZ	0,65 (0,43; 0,98)	0,54 (0,09; 3,26)

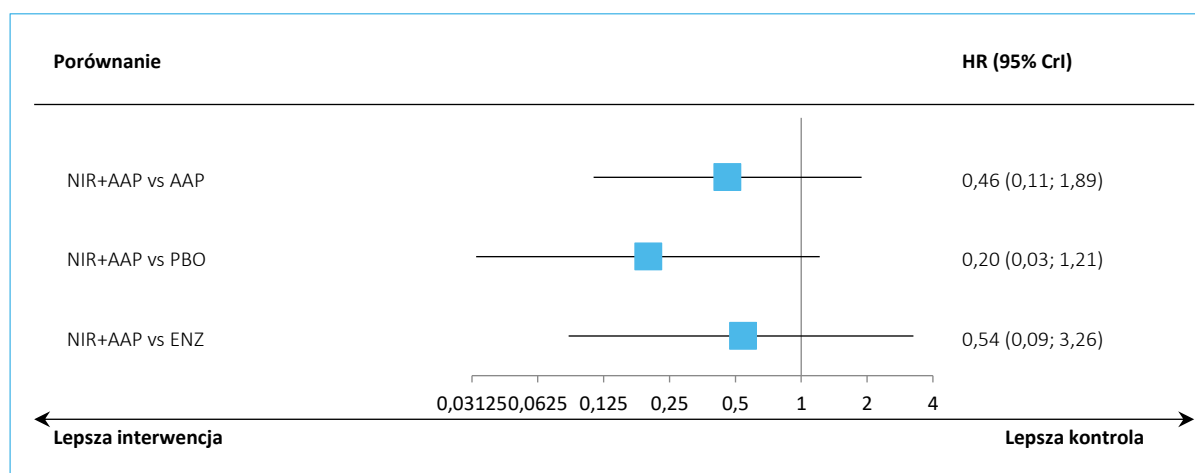
Uwzględnienie w analizie badania prezentującego wyniki bezpośredniego porównania AAP vs ENZ, ale zawierającego ocenę PFS dla szerszej definicji, uwzględniającej oprócz progresji radiologicznej, też progresję PSA (*Khalaf 2019*) nie zmieniło kierunku wnioskowania głównej analizy dla porównania NIR+AAP vs ENZ, i wzmocniło wyniki na korzyść NIR+AAP, choć różnice nie przekroczyły progu znamienności

statystycznej. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie rPFS.

Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie badania *Khalaf 2019* w analizie spowodowało zmianę rozpatrywanego modelu statystycznego, z modelu efektów stałych wybranego preferowanego w analizie podstawowej, na model efektów losowych w obecnym wariancie analizy.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS),

ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.

NIR+AAP			
0,54 (0,09; 3,26)	ENZ		
0,46 (0,11; 1,89)	0,86 (0,28; 2,72)	AAP	
0,20 (0,03; 1,21)	0,37 (0,12; 1,16)	0,43 (0,14; 1,34)	PBO
SUCRA			
89,41%	60,36%	46,03%	4,21%

NIR+AAP uzyskał pierwszą rangę w rankingu skuteczności. Wartość parametru SUCRA dla tego leku wyniosła 89,41%.

6.5.5 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna

Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) definiowano podobnie w badaniach, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy dla niezależnej oceny centralnej.

Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* z uwagi na wyniki analiz *interim* i osiągnięcie założonej w protokole istotności statystycznej dopuszczono zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ. Ocena centralna rPFS była zatem kończona wcześniej – po pierwszych analizach *interim* (IA1). W związku z szybkim osiągnięciem założonych celów statystycznych i wcześniejszym zakończeniem oceny centralnej, dane w badaniach były bardzo wczesne (nie osiągnięto median PFS w grupach ocenianych interwencji) ze względu na obserwowaną małą liczbę zdarzeń.

W badaniu *Khalaf 2019* nie sprecyzowano czy ocena PFS wykonywana była lokalnie czy centralnie, w związku z czym badanie to rozpatrywano w obydwu analizach.

6.5.5.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	19,5	bd.	10,9	0,55 (0,39; 0,78); p = 0,0007	-0,5978	0,1768
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	06.05.2012	118/832 (14%)	NO	321/801 (40%)	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001	-1,6607	0,1090
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013, Morris 2015	AAP vs PBO+P	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	150/546 (27,5%*)	NO	251/542 (46,3%*)	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001	-0,8440	0,1010

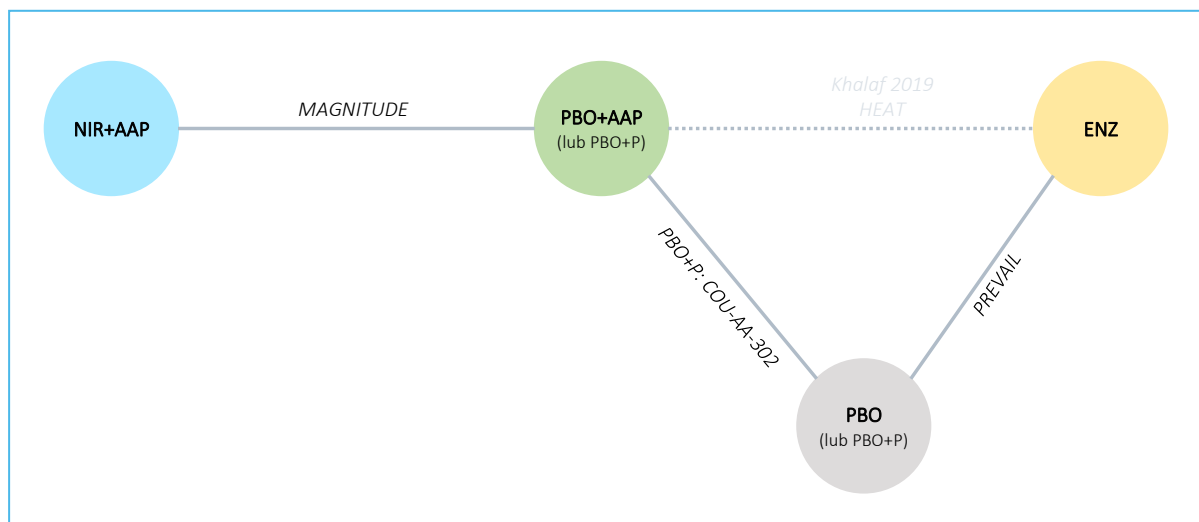
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki porównania pośredniego opisywanego wariantu analizy zebrano w tabeli poniżej. Ponieważ wartość parametru DIC dla modelu efektów losowych (*random*) była niższa niż dla modelu efektów stałych (*fixed*): 5,998 vs 6,000, uznano, że model efektów losowych lepiej dopasowywał analizowane dane.

Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

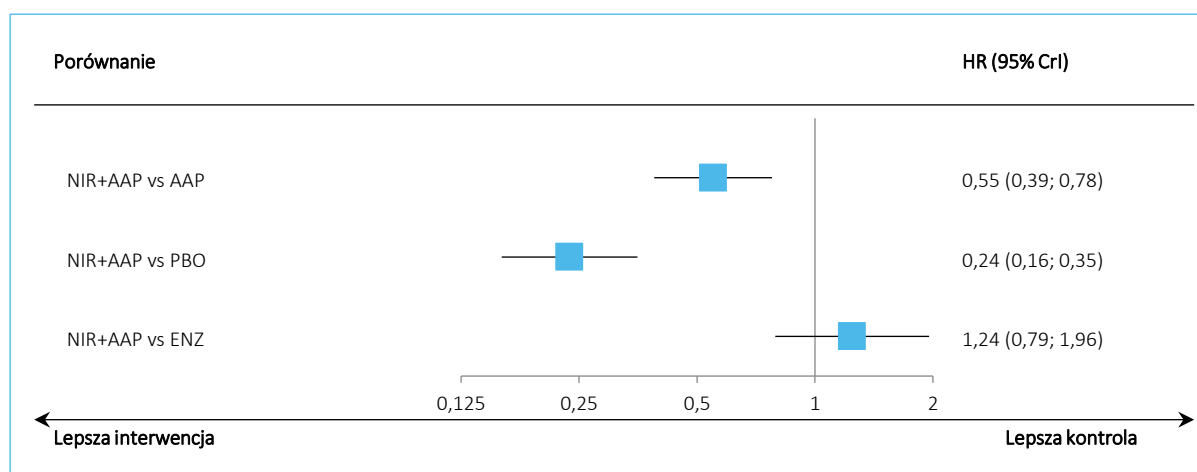
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,998	Model random DIC = 6,000
NIR+AAP vs AAP	0,55 (0,39; 0,78)	0,55 (0,07; 4,50)
NIR+AAP vs PBO	0,24 (0,16; 0,35)	0,24 (0,01; 4,64)
NIR+AAP vs ENZ	1,24 (0,79; 1,96)	1,25 (0,03; 47,23)

Nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami, NIR+AAP vs ENZ, w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (rPFS), ocena centralna. Należy także zwrócić uwagę, że w badaniach dla komparatorów oceniany efekt obserwowano w populacji ogólnej bez wyróżnionej podgrupy z mutacją BRCA1/2, która stanowi populację docelową niniejszego raportu i takiej populacji dotyczą wyniki oceny terapii NIR+AAP. Należy również podkreślić, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* ocena

była zakończona wcześniej, na etapie zaplanowanych pierwszych analiz *interim* (pojedynczy odczyt w okresie obserwacji), co spowodowało, że w badaniach tych była mała liczba zdarzeń i dane były niedojrzałe (mediany PFS nie zostały osiągnięte), w przeciwieństwie do badania *MAGNITUDE*, gdzie ocena była wykonywana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń. Dodatkowo wynik porównania pośredniego mocno zależał od wzajemnej relacji wyników AAP i ENZ vs grupy kontrolne odnotowanych w badaniach bezpośrednich, na co wskazuje wpływ uwzględnienia w analizie wrażliwości badania *Khalaf 2019*, gdzie odnotowano zbliżoną skuteczność obu interwencji.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ		
0,80 (0,51; 1,26)	NIR+AAP	
0,44 (0,33; 0,59)	0,55 (0,39; 0,78)	AAP

0,19 (0,15; 0,24)	0,24 (0,16; 0,35)	0,43 (0,35; 0,52)	PBO
SUCRA			
94,28%	72,38%	33,35%	0,00%

NIR+AAP uzyskał wskaźnik SUCRA wynoszący 72,38%, co klasyfikowało go na 2 miejscu w rankingu skuteczności ocenianych leków (za ENZ: 94,28%).

6.5.5.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości oprócz 3 badań z wariantu podstawowego, włączono badanie *Khalaf 2019*.

W badaniu tym ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ, w związku z czym badanie to zostało uwzględnione w analizie wrażliwości. W badaniu *Khalaf 2019*, porównanie AAP vs ENZ nie wykazało istotnych różnic w PFS: HR = 0,95 – bliski 1 wskazuje na brak różnic między tymi lekami, na ich podobną skuteczność w ocenie PFS. Należy także zwrócić uwagę, że badanie to miało odmienną metodykę od pozostałych badań uwzględnionych w analizie. W badaniu tym oceniano sekwencję stosowania dwóch leków hormonalnych, AAP i ENZ, w ramach próby RCT prowadzonej w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa sekwencja AAP→ENZ, druga grupa sekwencja ENZ→AAP). Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokopolowej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	19,5 [redacted]	bd.	10,9 [redacted]	0,55 (0,39; 0,78); p = 0,0007	-0,5978	0,1768
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	bd.	7,9 (5,5; 11,0)	bd.	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74	-0,0513	0,1560
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	06.05.2012	118/832 (14%)	NO	321/801 (40%)	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001	-1,6607	0,1090
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013, Morris 2015	AAP vs PBO+P	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	150/546 (27,5%*)	NO	251/542 (46,3%*)	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001	-0,8440	0,1010

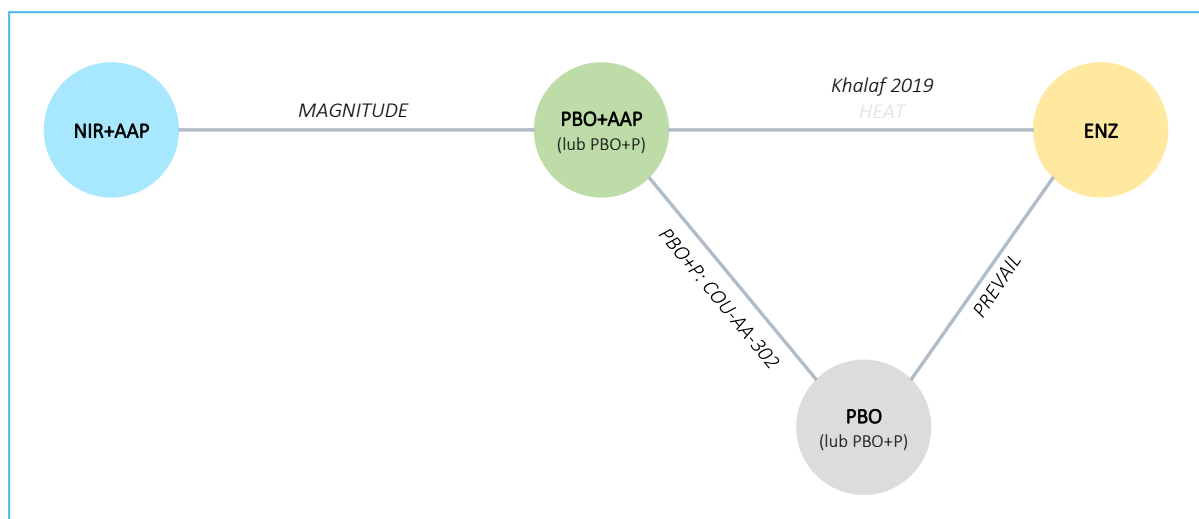
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki uzyskane w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) analizowanego wariantu podsumowano w tabeli poniżej. Wartość wskaźnika DIC była niższa w modelu efektów losowych (8,093) w porównaniu do modelu efektów stałych (22,232), więc uznano model efektów losowych za lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 22,232	Model random DIC = 8,093
NIR+AAP vs AAP	0,55 (0,39; 0,78)	0,55 (0,07; 4,13)
NIR+AAP vs PBO	0,20 (0,13; 0,29)	0,18 (0,01; 2,39)
NIR+AAP vs ENZ	0,82 (0,55; 1,24)	0,71 (0,05; 9,41)

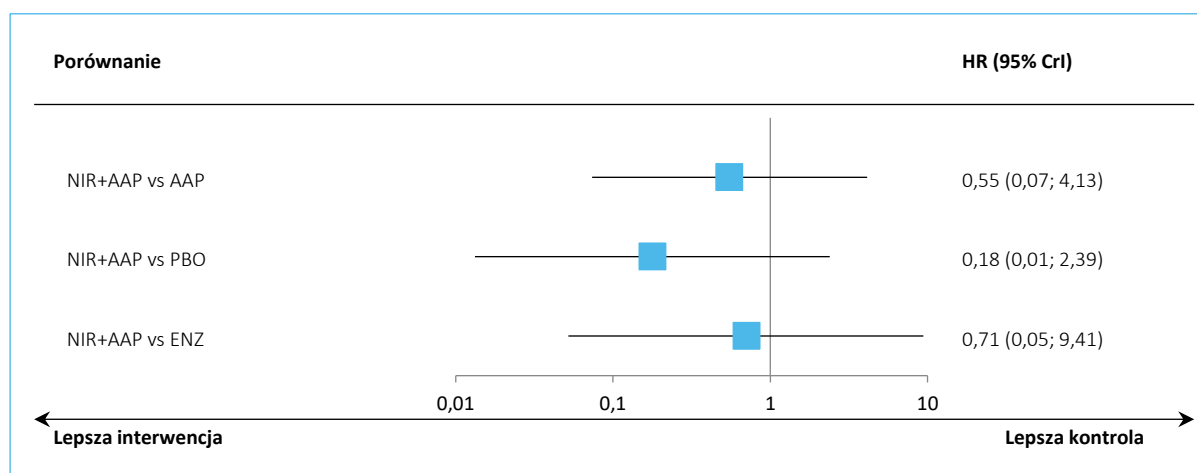
Uwzględnienie w analizie badania prezentującego wyniki bezpośredniego porównania AAP vs ENZ, ale zawierającego ocenę PFS dla szerszej definicji, uwzględniającej oprócz progresji radiologicznej, też progresję PSA (*Khalaf 2019*) nie zmieniło wniosku głównej analizy dla porównania NIR+AAP vs ENZ –

nie wykazano znamienych różnic między tymi lekami. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie rPFS.

Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie badania *Khalaf 2019* w analizie spowodowało zmianę rozpatrywanego modelu statystycznego, z modelu efektów stałych wybranego jako preferowany w analizie podstawowej, na model efektów losowych w obecnym wariancie analizy.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 24. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS),

ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.

NIR+AAP			
0,71 (0,05; 9,41)	ENZ		
0,55 (0,07; 4,13)	0,78 (0,15; 4,06)	AAP	
0,18 (0,01; 2,39)	0,25 (0,05; 1,30)	0,32 (0,06; 1,66)	PBO
SUCRA			
78,79%	65,94%	49,35%	5,92%

W rankingu ocenianych terapii, NIR+AAP zajmował pierwsze miejsce uzyskując wynik SUCRA 72,79%. W dalszej kolejności klasyfikowano ENZ oraz AAP, natomiast ostatnią rangę uzyskało PBO.

6.5.5.3 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie *PREVAIL Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej. Analizę tą przeprowadzono bez włączenia wyników badania *Khalaf 2019*, o odmiennej, szerszej definicji punktu końcowego PFS (szeroko omówione w pierwszym wariantcie analizy wrażliwości).

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	19,5	bd.	10,9	0,55 (0,39; 0,78); p = 0,0007	-0,5978	0,1768
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	06.05.2012	118/832 (14%)	NO	321/801 (40%)	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001	-1,6607	0,1090
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013, Morris 2015	AAP vs PBO+P	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	150/546 (27,5%*)	NO	251/542 (46,3%*)	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001	-0,8440	0,1010
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	40/198 (20,2%)	NO	66/190 (34,7%)	5,29 (3,61; 11,33)	0,31 (0,2; 0,46); p < 0,0001	-1,1712	0,2125

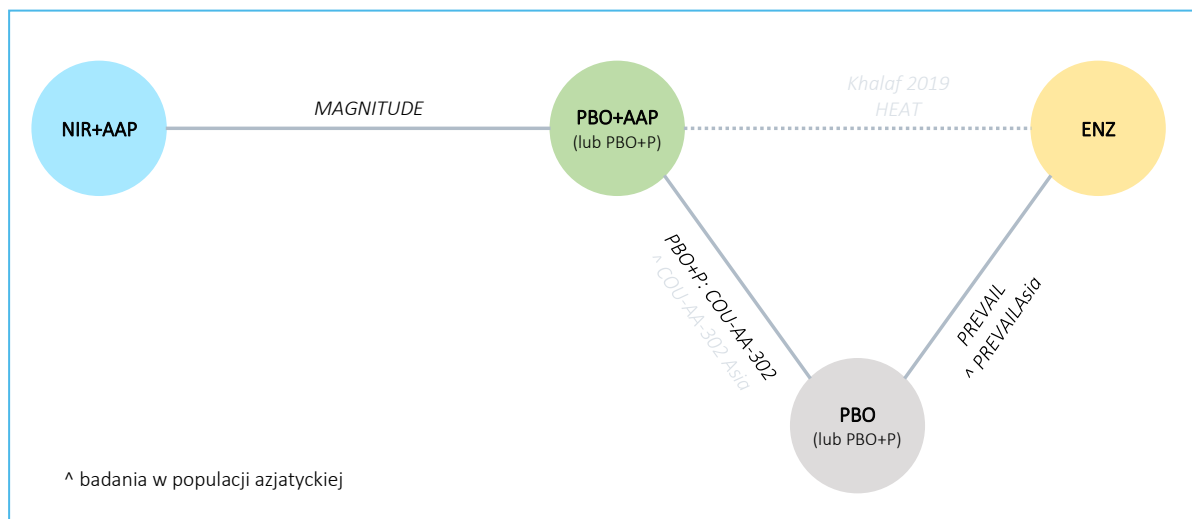
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej wyniki obliczeń modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*) – z uwagi na znacznie niższą wartość parametru DIC w modelu efektów losowych (8,190) w porównaniu z modelem efektów stałych (10,207), uznano że model efektów losowych był lepiej dopasowany do analizowanych danych.

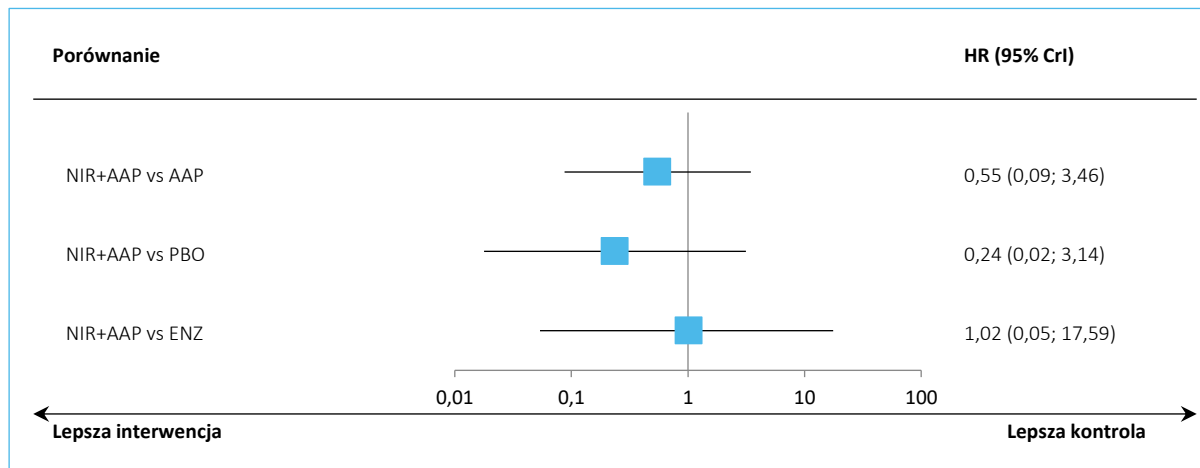
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 10,207	Model random DIC = 8,190
NIR+AAP vs AAP	0,55 (0,39; 0,78)	0,55 (0,09; 3,46)
NIR+AAP vs PBO	0,24 (0,16; 0,35)	0,24 (0,02; 3,14)
NIR+AAP vs ENZ	1,12 (0,72; 1,75)	1,02 (0,05; 17,59)

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy dla porównania NIR+AAP vs ENZ – nie wykazano znamienych różnic między tymi lekami.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
1,00 (0,06; 18,59)	NIR+AAP		
0,55 (0,06; 5,30)	0,55 (0,09; 3,46)	AAP	
0,24 (0,07; 0,90)	0,24 (0,02; 3,14)	0,43 (0,07; 2,68)	PBO
SUCRA			
76,15%	74,31%	42,20%	7,35%

NIR+AAP uzyskał drugie miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 74,31% (po ENZ: 76,15%).

6.5.5.4 Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariancie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie *PREVAIL Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej, a także wyniki badania *Khalaf 2019*, o odmiennej, szerszej definicji punktu końcowego PFS (szeroko omówione w pierwszym wariancie analizy wrażliwości).

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	19,5 █	bd.	10,9 █	0,55 (0,39; 0,78); p = 0,0007	-0,5978	0,1768
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	bd.	7,9 (5,5; 11,0)	bd.	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74	-0,0513	0,1560
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	06.05.2012	118/832 (14%)	NO	321/801 (40%)	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001	-1,6607	0,1090
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013, Morris 2015	AAP vs PBO+P	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	150/546 (27,5%*)	NO	251/542 (46,3%*)	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001	-0,8440	0,1010
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	40/198 (20,2%)	NO	66/190 (34,7%)	5,29 (3,61; 11,33)	0,31 (0,2; 0,46); p < 0,0001	-1,1712	0,2125

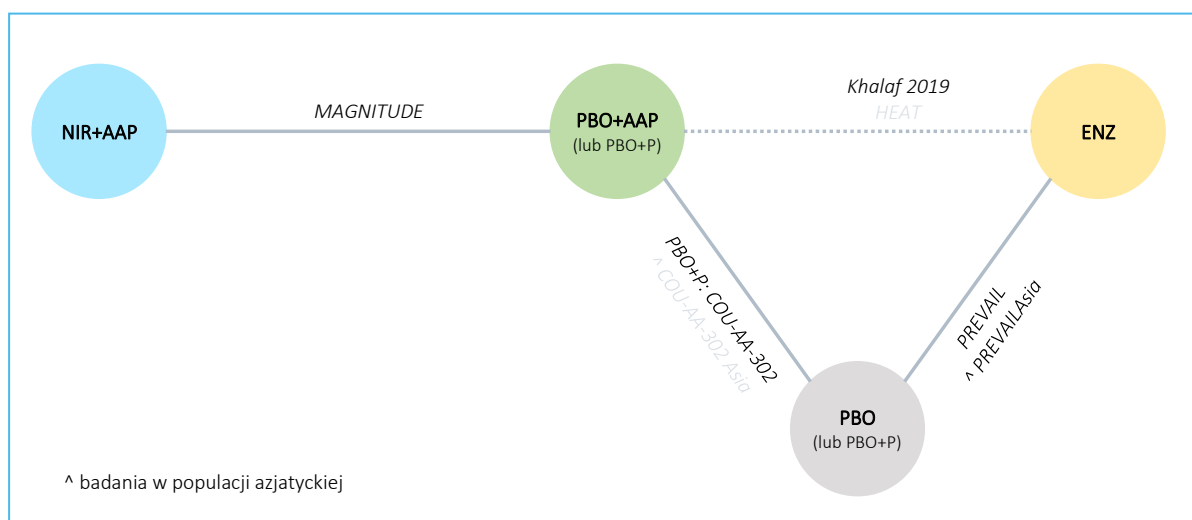
* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej wyniki obliczeń modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*) – z uwagi na znacznie niższą wartość parametru DIC w modelu efektów losowych (9,966) w porównaniu z modelem efektów stałych (23,557), uznano że model efektów losowych był lepiej dopasowany do analizowanych danych.

Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – brak uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 23,557	Model random DIC = 9,966
NIR+AAP vs AAP	0,55 (0,39; 0,78)	0,55 (0,10; 2,96)
NIR+AAP vs PBO	0,20 (0,13; 0,29)	0,19 (0,02; 1,55)
NIR+AAP vs ENZ	0,80 (0,53; 1,19)	0,69 (0,08; 5,61)

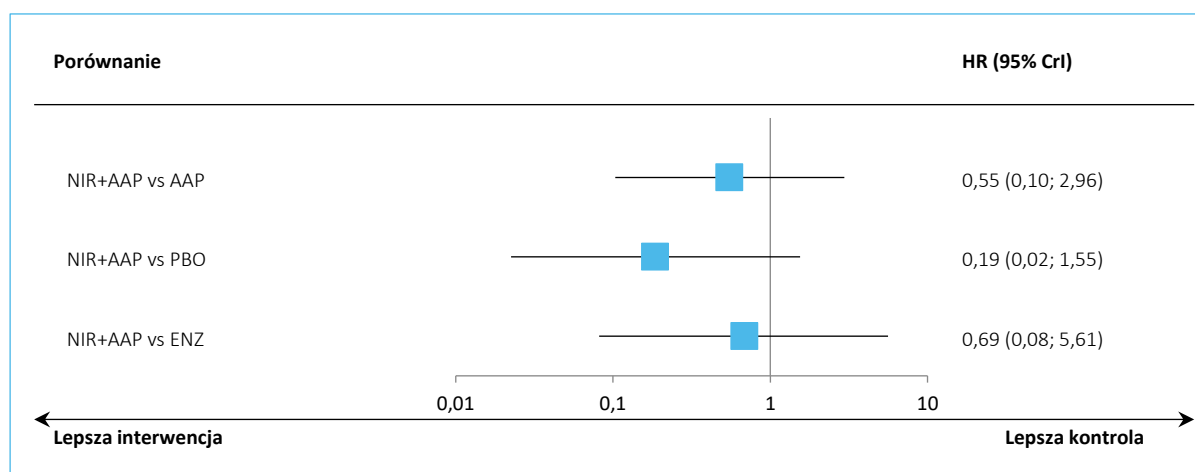
Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką oraz badania prezentującego wyniki bezpośredniego porównania AAP vs ENZ, ale zawierającego ocenę PFS dla szerszej definicji, uwzględniającej oprócz progresji radiologicznej, też progresję PFS (*Khalaf 2019*) nie zmieniło wnioskowania głównej analizy dla

porównania NIR+AAP vs ENZ – nie wykazano znamienych różnic między lekami NIR+AAP i ENZ. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie rPFS.

Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie badania *Khalaf 2019* w analizie spowodowało zmianę rozpatrywanego modelu statystycznego, z modelu efektów stałych wybranego jako preferowany w analizie podstawowej, na model efektów losowych w obecnym wariancie analizy.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingi skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingi skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą

definicję i badania prowadzone całościowo w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.

NIR+AAP			
0,68 (0,08; 5,61)	ENZ		
0,55 (0,10; 2,96)	0,81 (0,22; 2,97)	AAP	
0,19 (0,02; 1,55)	0,27 (0,10; 0,79)	0,34 (0,09; 1,22)	PBO
SUCRA			
83,06%	65,86%	47,86%	3,22%

NIR+AAP uzyskał pierwsze miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 83,06%.

6.5.6 Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC)

W ramach oceny niniejszego punktu końcowego ocenie podlegał czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego. Definicje były zbieżne dla wszystkich badań.

6.5.6.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023c	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	■	■	■	■	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192	-0,5142	0,2220
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	28,0	bd.	10,8	0,35 (0,3; 0,4); p < 0,001	-1,0498	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	26,5	bd.	16,8	0,61 (0,51; 0,72); p < 0,0001	-0,4943	0,0880

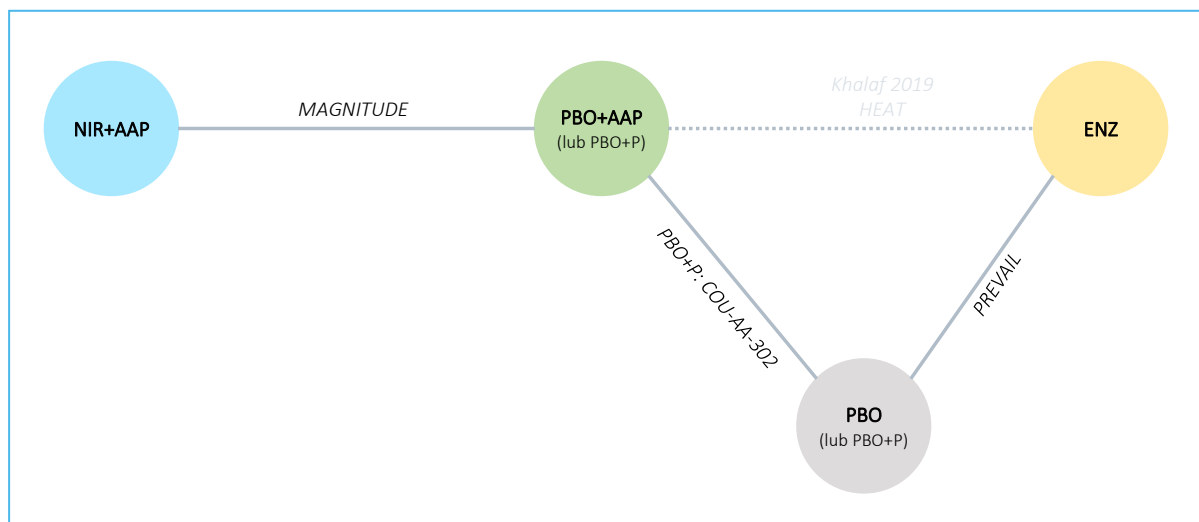
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów stałych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane – wartości parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli były zbliżone (5,996 vs 5,999), więc w obliczeniach preferowano model efektów stałych.

Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy – populacja pierwszej linii hormonoterapii lekami nowej generacji i bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

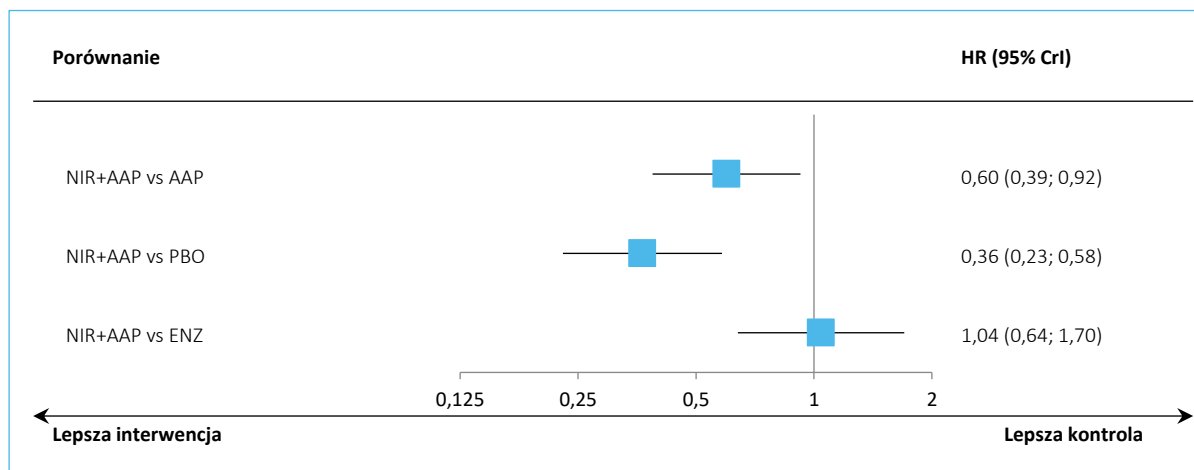
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,996	Model random DIC = 5,999
NIR+AAP vs AAP	0,60 (0,39; 0,92)	0,60 (0,15; 2,36)
NIR+AAP vs PBO	0,36 (0,23; 0,58)	0,37 (0,05; 2,47)
NIR+AAP vs ENZ	1,04 (0,64; 1,70)	1,04 (0,10; 10,64)

W przeprowadzonej analizie nie wykazano znamiennej statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ w ocenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). Należy jednak pamiętać, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie

wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ	NIR+AAP	AAP	PBO
0,96 (0,59; 1,56)			
0,57 (0,46; 0,72)	0,60 (0,39; 0,92)		
0,35 (0,30; 0,40)	0,36 (0,23; 0,58)	0,61 (0,51; 0,72)	
SUCRA			
85,53%	80,79%	33,67%	0,00%

NIR+AAP zajął drugie miejsce w ranking, z parametrem SUCRA wynoszącym 80,79%. Na pierwszym miejscu znalazł się ENZ (85,53%), a na trzeciej AAP (33,67%). Na końcu ranking, znalazło się PBO.

6.5.6.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono 2 badania, *PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023c	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	■	■	■	■	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192	-0,5142	0,2220
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	28,0	bd.	10,8	0,35 (0,3; 0,4); p < 0,001	-1,0498	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	26,5	bd.	16,8	0,61 (0,51; 0,72); p < 0,0001	-0,4943	0,0880
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	8/198 (4,0%)	NO	18/190 (9,5%)	13,93 (NO; NO)	0,28 (0,12; 0,66); p = 0,002	-1,2730	0,4349
Tak	COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	1/157 (0,6%)	NO (zakres: 1,0+ do 11,1+)	2/156 (1,3%)	NO (zakres: 0,7+ do 11,2+)	0,361 (0,032; 4,069); p = 0,3908	-1,0189	1,2361

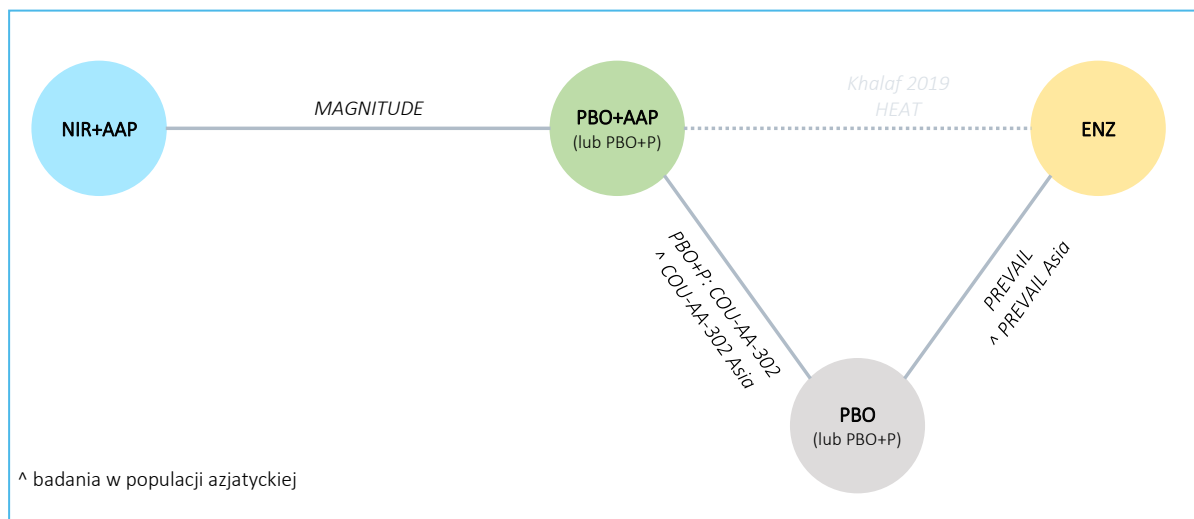
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych: efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Z uwagi na fakt, że parametr DIC dla modelu efektów stałych był wyraźnie mniejszy niż dla modelu efektów losowych (6,436 vs 7,694), przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

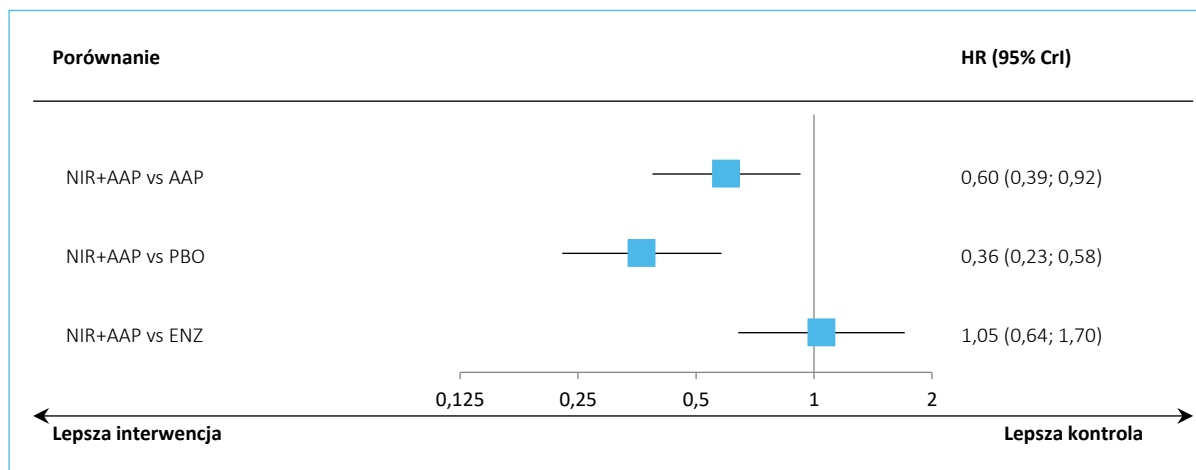
Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,436	Model random DIC = 7,694
NIR+AAP vs AAP	0,60 (0,39; 0,92)	0,60 (0,17; 2,14)
NIR+AAP vs PBO	0,36 (0,23; 0,58)	0,35 (0,06; 1,70)
NIR+AAP vs ENZ	1,05 (0,64; 1,70)	1,05 (0,15; 6,84)

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy – terapia NIR+AAP nie różniła się znacząco od ENZ w ocenie TCC.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
0,96 (0,59; 1,56)	NIR+AAP		
0,57 (0,46; 0,71)	0,60 (0,39; 0,92)	AAP	
0,35 (0,30; 0,40)	0,36 (0,23; 0,58)	0,61 (0,51; 0,72)	PBO
SUCRA			
85,72%	80,61%	33,67%	0,00%

W rankingu skuteczności NIR+AAP zajął drugą pozycję z wynikiem SUCRA wynoszącym 80,61%, najwyższą pozycję zajął ENZ z wynikiem 85,72%.

6.5.7 Czas do progresji PSA (TPSA)

Czas do progresji PSA (TPSA) definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG. Progresję PSA definiuje się jako wzrost stężenia po wcześniejszym spadku względem stężenia wyjściowego, potwierdzony w kolejnym badaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 15.1.

6.5.7.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 4 badań: *MAGNITUDE*, *Khalaf 2019*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

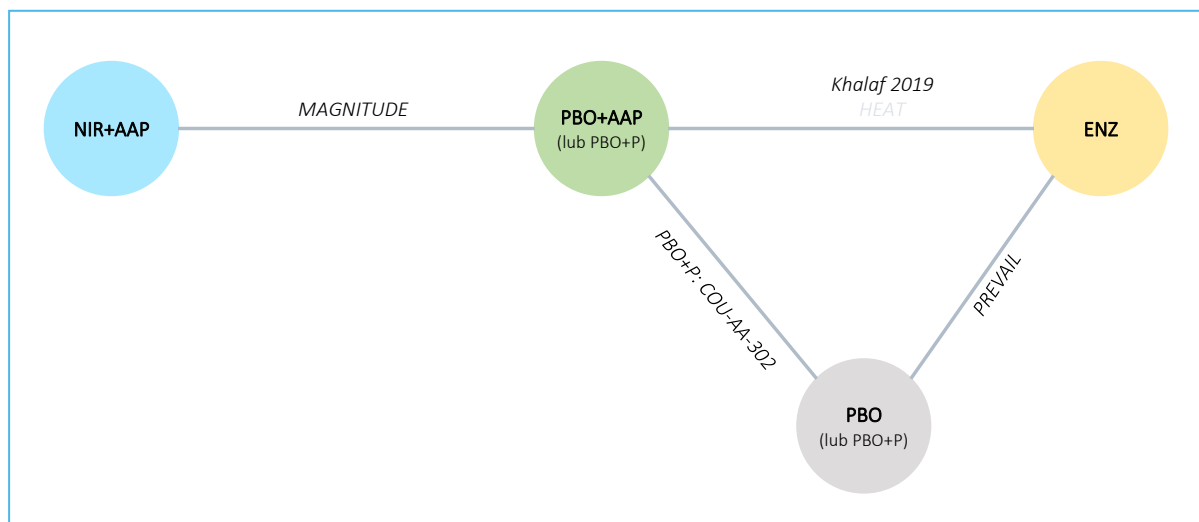
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	18,43	bd.	9,23	0,478 (0,328; 0,696); p < 0,0001	-0,7381	0,1919
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 21,6 mies. (IQR: 6,7; 28,5)	bd.	11,2 (8,3; 15,0)	bd.	10,2 (7,5; 14,7)	0,95 (0,66; 1,36); p = 0,78	-0,0513	0,1844
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	11,2	bd.	2,8	0,17 (0,15; 0,20); p < 0,001	-1,7720	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	11,1	bd.	5,6	0,50 (0,43; 0,58); p < 0,0001	-0,6931	0,0763

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów losowych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na znacznie mniejszą wartość wskaźnika DIC dla tego modelu (8,053) niż dla modelu efektów stałych (34,236).

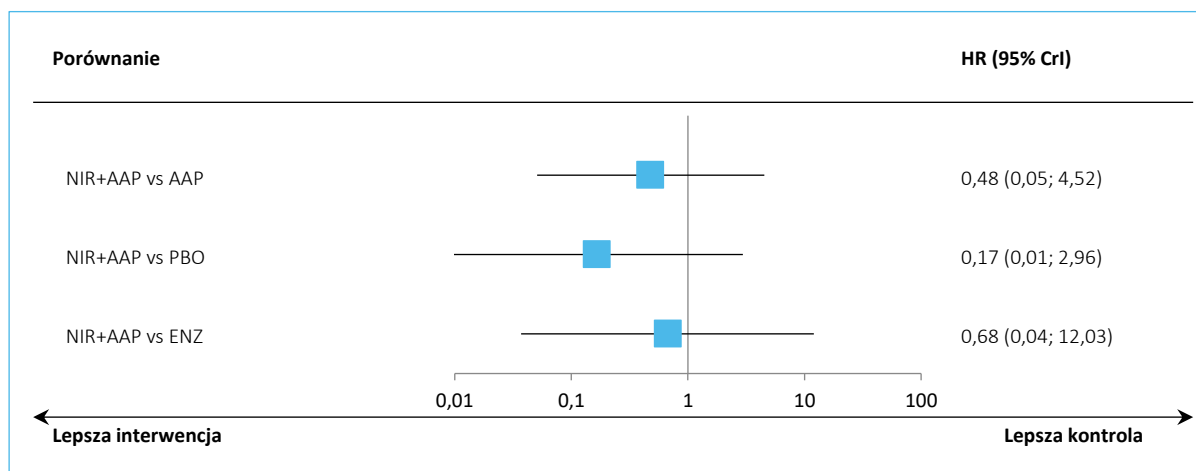
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 34,236	Model random DIC = 8,053
NIR+AAP vs AAP	0,48 (0,33; 0,70)	0,48 (0,05; 4,52)
NIR+AAP vs PBO	0,21 (0,14; 0,31)	0,17 (0,01; 2,96)
NIR+AAP vs ENZ	1,06 (0,70; 1,61)	0,68 (0,04; 12,03)

Nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ w ocenie czasu do progresji PSA (TPSA).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingi skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingi skuteczności, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.

NIR+AAP		ENZ		AAP		PBO	
0,67 (0,04; 12,03)							
0,48 (0,05; 4,52)		0,71 (0,12; 4,41)					
0,17 (0,01; 2,96)		0,25 (0,04; 1,52)		0,35 (0,06; 2,12)			
SUCRA							
78,53%		66,55%		47,31%		7,62%	

W przedstawionym rankingi NIR+AAP znalazł się na 1 miejscu, uzyskując wartość parametru SUCRA 78,53%.

6.5.7.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariancie analizy wrażliwości, oprócz 4 badań analizy podstawowej, uwzględniono 2 badania, *PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

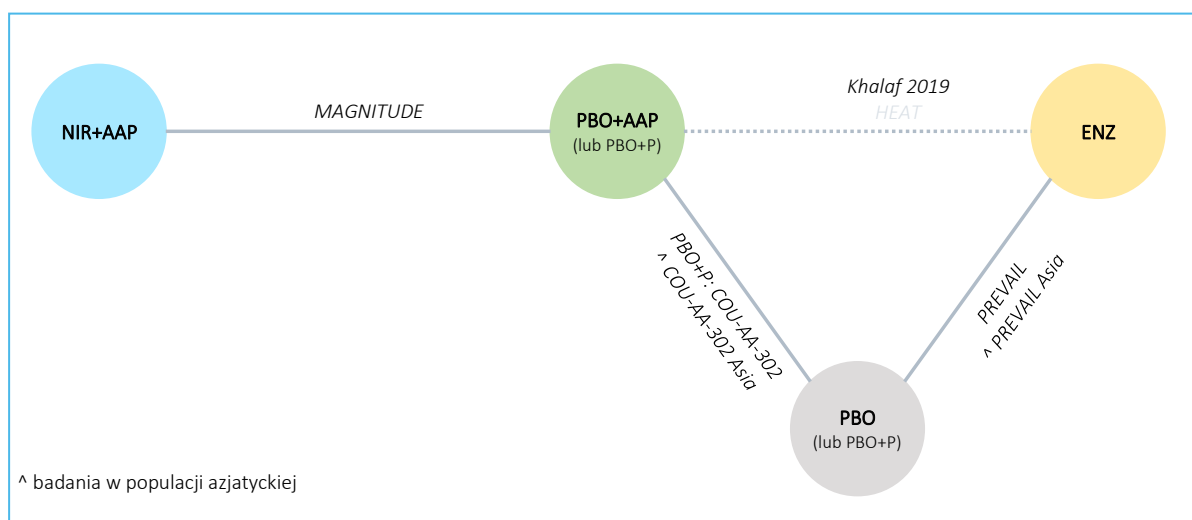
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	18,43	bd.	9,23	0,478 (0,328; 0,696); p < 0,0001	-0,7381	0,1919
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 21,6 mies. (IQR: 6,7; 28,5)	bd.	11,2 (8,3; 15,0)	bd.	10,2 (7,5; 14,7)	0,95 (0,66; 1,36); p = 0,78	-0,0513	0,1844
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	11,2	bd.	2,8	0,17 (0,15; 0,20); p < 0,001	-1,7720	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	11,1	bd.	5,6	0,50 (0,43; 0,58); p < 0,0001	-0,6931	0,0763
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	78/198 (39,4%)	8,31 (5,72; 10,25)	80/190 (42,1%)	2,86 (2,83; 4,63)	0,38 (0,27; 0,52); p < 0,0001	-0,9676	0,1672
Tak	COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	34/157 (21,7%*)	NO	60/156 (38,5%*)	3,8	0,42 (0,27; 0,65); p < 0,0001	-0,8675	0,2241

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami, w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*). Model efektów losowych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na znacznie mniejszą wartość wskaźnika DIC w tym modelu (11,789 vs 47,983 w modelu *fixed*).

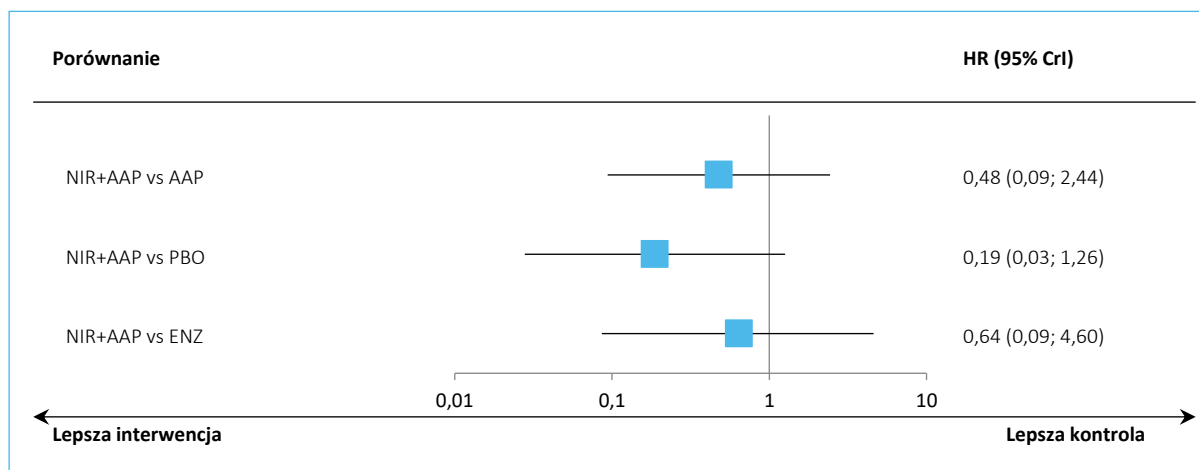
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 47,983	Model random DIC = 11,789
NIR+AAP vs AAP	0,48 (0,33; 0,70)	0,48 (0,09; 2,44)
NIR+AAP vs PBO	0,21 (0,14; 0,31)	0,19 (0,03; 1,26)
NIR+AAP vs ENZ	0,97 (0,65; 1,47)	0,64 (0,09; 4,60)

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy – terapia NIR+AAP nie różniła się znacząco od ENZ w ocenie TPSA. Efekt obserwowany dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie czasu do progresji PSA.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *random*.

NIR+AAP			
0,64 (0,09; 4,60)	ENZ		
0,48 (0,09; 2,44)	0,75 (0,24; 2,37)	AAP	
0,19 (0,03; 1,26)	0,29 (0,11; 0,80)	0,39 (0,15; 1,05)	PBO
SUCRA			
85,28%	67,11%	45,03%	2,59%

W rankingu interwencji NIR+AAP uzyskał 1 miejsce. Wartość wskaźnika SUCRA dla NIR+AAP wynosiła 85,28%.

6.5.8 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR) wg kryteriów RECIST 1.1, w populacji pacjentów z chorobą mierzalną. W badaniu *MAGNITUDE* ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana była centralnie, z kolei w badaniach *PREVAIL*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* nie podano takich informacji, jednak punkt odcięcia danych wskazuje na ocenę centralną. Jedynie w badaniu *PREVAIL Asia* ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana była lokalnie.

W badaniach *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* z uwagi na wyniki analiz *interim* i osiągnięcie założonej w protokole istotności statystycznej dopuszczono zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ. Ocena centralna rPFS była zatem kończona wcześniej, a mianowicie po pierwszych analizach *interim* (IA1). W związku z szybkim osiągnięciem założonych celów statystycznych i wcześniejszym zakończeniem oceny centralnej, dane w badaniach były niedojrzałe (nie osiągnięto median PFS w grupach ocenianych interwencji) ze względu na obserwowaną małą liczbę zdarzeń.

Ponieważ ocena odpowiedzi na leczenie, z wyjątkiem badania *PREVAIL Asia*, wykonywana była centralnie, zakończenie tej oceny na etapie wczesnych analiz pośrednich spowodowało, że również ocena odpowiedzi na leczenie nie była kontynuowana. W krótszym okresie obserwacji, liczba zaobserwowanych zdarzeń odpowiedzi na leczenie była mniejsza, niż można by oczekiwać w przypadku kontynuacji dalszej oceny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 15.1.

6.5.8.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

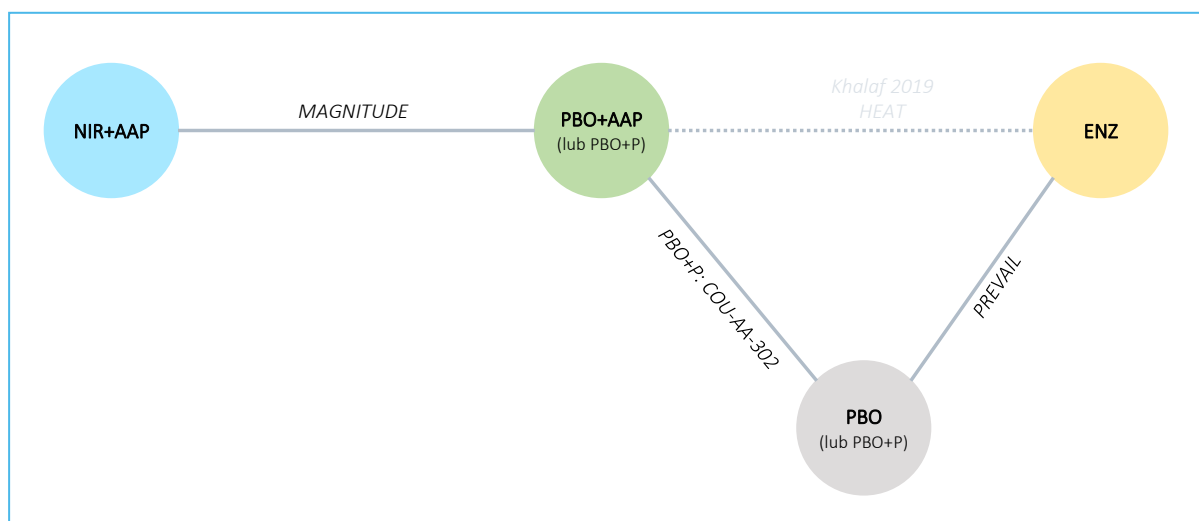
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	n1/ N1	%	n2/ N2	%	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	28/56	50,0%	15/48	31,3%	NS	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	233/396	58,8%*	19/381	5,0%*	p < 0,001	27,23 (16,47; 45,03) p < 0,0001	0,54 (0,49; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies.	36/546	6,6%*	16/542	3,0%*	p < 0,001	2,32 (1,27; 4,23) p = 0,0061	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 90) p = 0,0047

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami, w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*). Model efektów stałych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na zbliżoną wartość wskaźnika DIC w obu modelach (12,0934 vs 12,0934 w modelu *random*).

Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

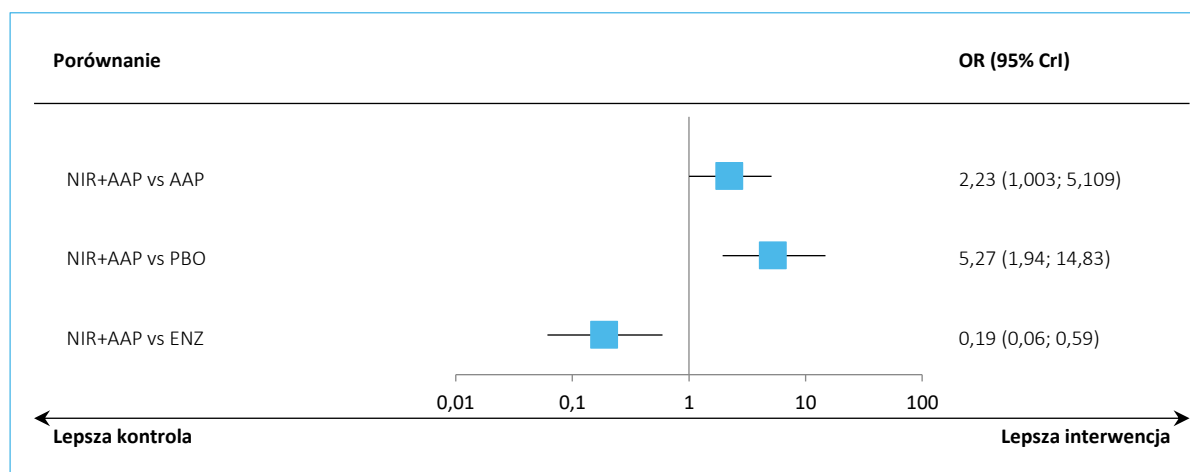
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 12,0935	Model random DIC = 12,0934
NIR+AAP vs AAP	2,23 (1,003; 5,109)	2,24 (0,03; 145,59)
NIR+AAP vs PBO	5,27 (1,94; 14,83)	5,26 (0,01; 1 923,90)
NIR+AAP vs ENZ	0,19 (0,06; 0,59)	0,19 (0,00; 258,67)

Terapia NIR+AAP charakteryzowała się istotnie statystycznie mniejszą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do ENZ, OR = 0,19 (95% CrI: 0,06; 0,59). Co prawda podobny odsetek pacjentów w leczonych NIR+AAP w badaniu *MAGNITUDE* i leczonych ENZ w badaniu *PREVAIL* uzyskał ORR (odpowiednio 50,0% i 58,8%) – efekt obserwowany dla NIR+AAP i ENZ był spójny liczbowo, w obydwu przypadkach wskazujący na istotną korzyść tych leków względem komparatora, jednak bardzo niski

odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie kontrolnej badania *PREVAIL* w porównaniu do odsetka ORR w grupie kontrolnej *MAGNITUDE* (5,0% vs 31,3%) mógł wpłynąć na istotność różnic pomiędzy NIR+AAP a ENZ. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali AAP, podczas gdy w *PREVAIL* kontrolę stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302*, łączącym AAP z PBO [porównanie AAP vs PBO+P], odsetki ORR również były bardzo niskie (6,6% vs 3,0%) i dużo niższe niż u chorych otrzymujących AAP w badaniu *MAGNITUDE* (w którym częstość ORR dla AAP wyniosła 31,3%), co wzmacniało siłę efektu porównania z ENZ. Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* centralnie wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie zakończono po jednokrotnym pomiarze (zniesiono zaślepienie i umożliwiono przejście chorym z grup kontrolnych na terapię AAP lub ENZ) na bardzo wczesnym etapie analiz *interim* (odpowiednio w IA1 i IA2), więc odnotowano małą częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupach kontrolnych, które stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji dla tej oceny był o kilka miesięcy krótszy niż w badaniu *MAGNITUDE* (odpowiednio 22,2 i 24,8 miesięcy), co może być przyczyną tak dużej różnicy w częstości ORR w grupach AAP (6,6% vs 31,3%). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 38. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej

daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 106. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
5,29 (1,69; 16,36)	NIR+AAP		
11,84 (5,34; 26,14)	2,23 (1,003; 5,109)	AAP	
27,98 (17,17; 47,48)	5,27 (1,94; 14,83)	2,36 (1,31; 4,43)	PBO
SUCRA			
99,92%	65,91%	34,08%	0,09%

NIR+AAP uzyskał drugie miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 65,91%. Na pierwszej pozycji uplasował się ENZ z wynikiem 99,92%.

6.5.8.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono 2 badania, *PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

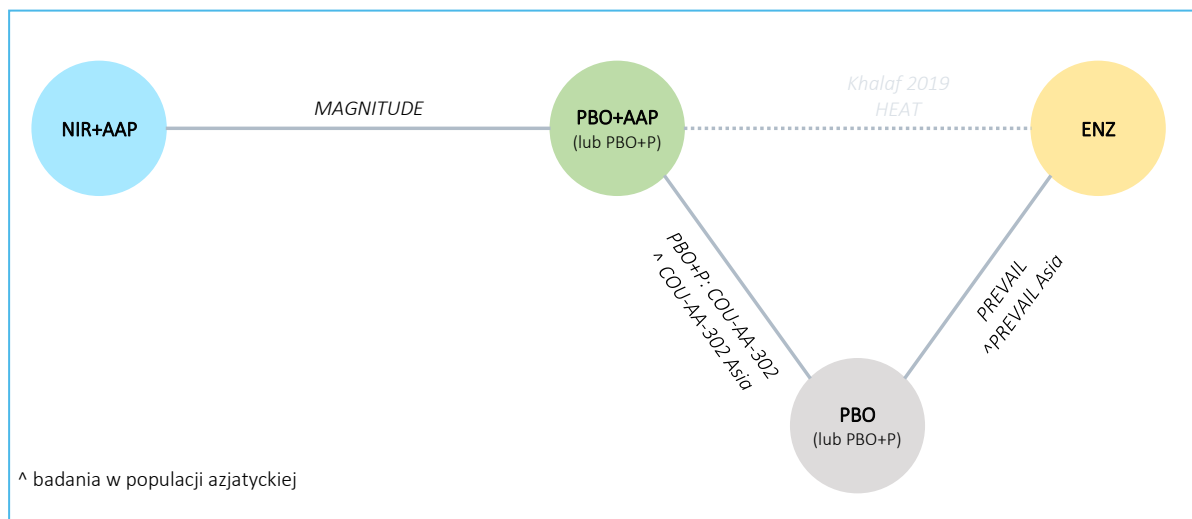
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	n1/ N1	%	n2/ N2	%	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	28/56	50,0%	15/48	31,3%	NS	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	233/396	58,8%*	19/381	5,0%*	p < 0,001	27,23 (16,47; 45,03) p < 0,0001	0,54 (0,49; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies.	36/546	6,6%*	16/542	3,0%*	p < 0,001	2,32 (1,27; 4,23) p = 0,0061	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 90) p = 0,0047
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	18/65	27,7%*	1/60	1,7%*	p < 0,0001	22,60 (2,91; 175,49) p = 0,0029	0,26 (0,15; 0,37) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Tak	COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	8/35	22,9%*	2/42	4,8%*	p = 0,0369	5,93 (1,17; 30,08) p = 0,0318	0,18 (0,03; 0,33) NNH = 6 (3; 37) p = 0,0207

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości wskaźnika DIC były generalnie zbliżone w obu rozpatrywanych modelach statystycznych, ale w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*) wartość była nieco niższa (17,420 vs 18,623), więc był on preferowany jako model lepiej dopasujący analizowane dane.

Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

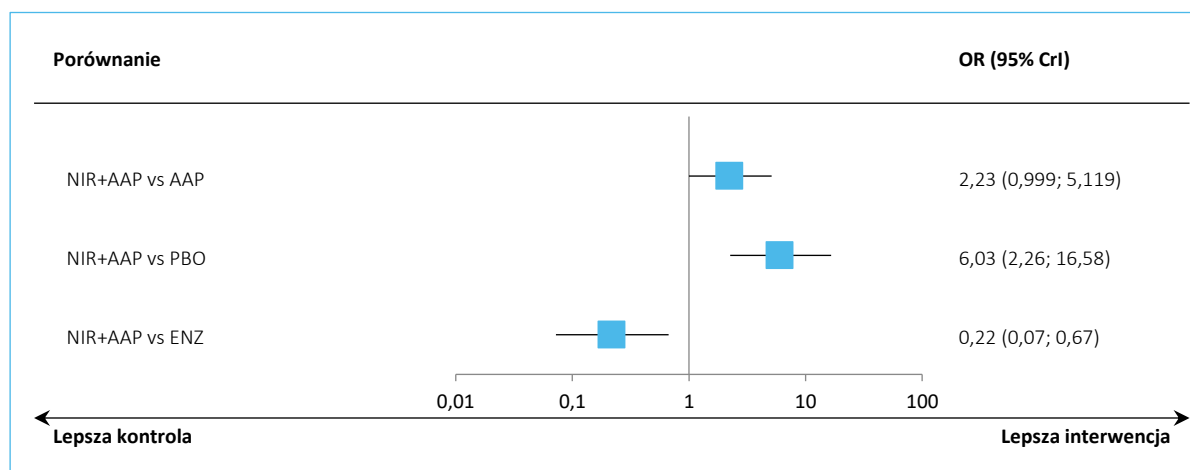
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 17,420	Model random DIC = 18,623
NIR+AAP vs AAP	2,23 (0,999; 5,119)	2,23 (0,13; 38,19)
NIR+AAP vs PBO	6,03 (2,26; 16,58)	6,94 (0,26; 295,12)
NIR+AAP vs ENZ	0,22 (0,07; 0,67)	0,25 (0,00; 17,62)

Wyniki analizy wrażliwości, uwzględniające badania prowadzone w populacji azjatyckiej potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej. W porównaniu z ENZ terapia NIR+AAP charakteryzowała się istotnie statystycznie mniejszą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR), OR = 0,22 (95% CrI: 0,07; 0,67).

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *PREVAIL Asia* odsetek odpowiedzi był o około połowę mniejszy niż w badaniu *PREVAIL*. Mimo iż w obydwu badaniach stosowano takie same interwencje, i wydaje się że charakteryzowały się podobnym okresem obserwacji (końcowe wyniki dla okresu około 5 lat obserwacji miały odcięcia danych 5 lat później niż daty odcięcia dla niniejszej analizy), to spodziewać by się można podobnych wyników w obydwu tych badaniach. Badania jednak różnią się populacją, w pierwszym z nich uwzględniono populację azjatycką, a w drugim pacjenci azjatyccy stanowili jedynie 9,7% – badania różniły się więc w tym zakresie, a prawdopodobnie również w jakichś innych czynnikach zakłócających. Podobnie w przypadku badań *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*, mimo bardzo zbliżonej metodyki obydwu i takich samych interwencji, częstość ORR w grupie AAP różniła się – odpowiednio 6,6% i 22,9%. Jest to tym bardziej nieoczekiwane, ponieważ badanie *COU-AA-302 Asia* miało znacznie krótszy okres obserwacji (3,9 mies.) niż *COU-AA-302* (22,2 mies.). Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu *COU-AA-302* odsetek pacjentów azjatyckich wynosił jedynie 1,2%.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 109. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ	NIR+AAP	AAP	PBO
4,57 (1,49; 13,84)			
10,23 (4,81; 21,80)	2,24 (0,999; 5,119)		
27,68 (17,23; 46,26)	6,05 (2,26; 16,58)	2,70 (1,55; 4,86)	
SUCRA			
99,86%	65,96%	34,16%	0,01%

Ogółem, w opisywanym wariancie analizy NIR+AAP był klasyfikowany jako drugi lek pod względem skuteczności, za ENZ. Wskaźnik SUCRA dla NIR+AAP wynosił 65,96%.

6.5.9 Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3)

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu oceniano za pomocą zmian wyniku pytania 3 w kwestionariuszu BPI-SF. Oceniano medianę czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia minimalnie klinicznie istotnej zmiany (MCID) wskazującej na pogorszenie. W badaniach *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302 Asia* za MCID przyjmowano pogorszenie wyniku o ≥ 2 punkty, natomiast w badaniu *COU-AA-302* za zmianę istotną klinicznie uznawano wzrost nasilenia bólu o $\geq 30\%$. Nie odnaleziono jednak danych umożliwiających ocenę, jakie punktowe pogorszenie odpowiadało w tym badaniu zmianie tej wielkości (dostępna jedynie mediana początkowego wyniku, brak danych punktowych dla wielkości zmiany wewnątrz grup). Niemożliwe było jednak pomiar w analizie wyników badania *COU-AA-302* ze względu na odmienną definicję oceny MCID, ponieważ badanie to umożliwiło domknięcie sieci porównania pośredniego – łączyło grupę AAP z badania *MAGNITUDE* z grupą placebo badania *PREVAIL*.

6.5.9.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariancie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 110. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	In (HR)*	SE In (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	█	█	█	0,81 (0,52; 1,25); █	-0,2107	0,2237
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,56 (0,47; 0,68); IS	-0,5798	0,0942
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	25,8	bd.	20,3	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,1	-0,1625	0,1047

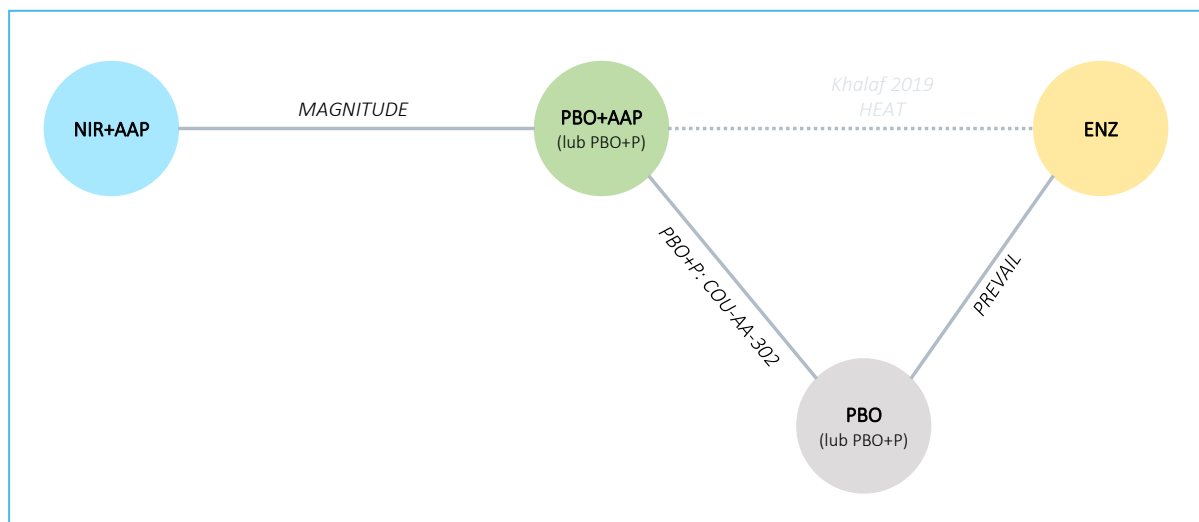
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów stałych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane – wartości parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli były zbliżone (5,992 vs 5,998), więc w obliczeniach preferowano model efektów stałych.

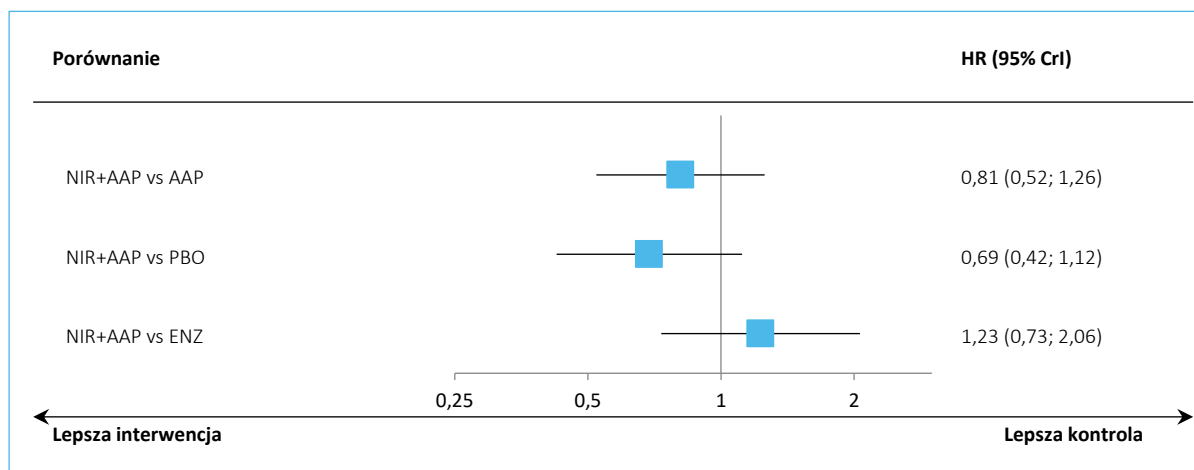
Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 5,992	Model random DIC = 5,998
NIR+AAP vs AAP	0,81 (0,52; 1,26)	0,81 (0,36; 1,85)
NIR+AAP vs PBO	0,69 (0,42; 1,12)	0,69 (0,23; 2,10)
NIR+AAP vs ENZ	1,23 (0,73; 2,06)	1,23 (0,32; 4,70)

Porównanie pośrednie nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (ocena na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza BPI-SF, pytanie 3), co wskazywało na podobny wpływ leków na jakość życia pacjentów.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
0,81 (0,49; 1,36)	NIR+AAP		
0,66 (0,50; 0,87)	0,81 (0,52; 1,26)	AAP	
0,56 (0,47; 0,67)	0,69 (0,42; 1,12)	0,85 (0,69; 1,04)	PBO
SUCRA			
92,71%	65,95%	37,18%	4,17%

NIR+AAP uzyskał drugie miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 65,95%; pierwszy był ENZ: 92,71%.

6.5.9.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie *COU-AA-301 Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 113. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	█	█	█	0,81 (0,52; 1,25); █	-0,2107	0,2237
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,56 (0,47; 0,68); IS	-0,5798	0,0942
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	25,8	bd.	20,3	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,1	-0,1625	0,1047
Tak	COU-AA-301 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	10/157 (6,4%)	25 percentyl NO (NO; NO)	15/156 (9,6%)	25 percentyl NO (6,47; NO)	0,608 (0,272; 1,363); p = 0,2228	-0,4976	0,4111

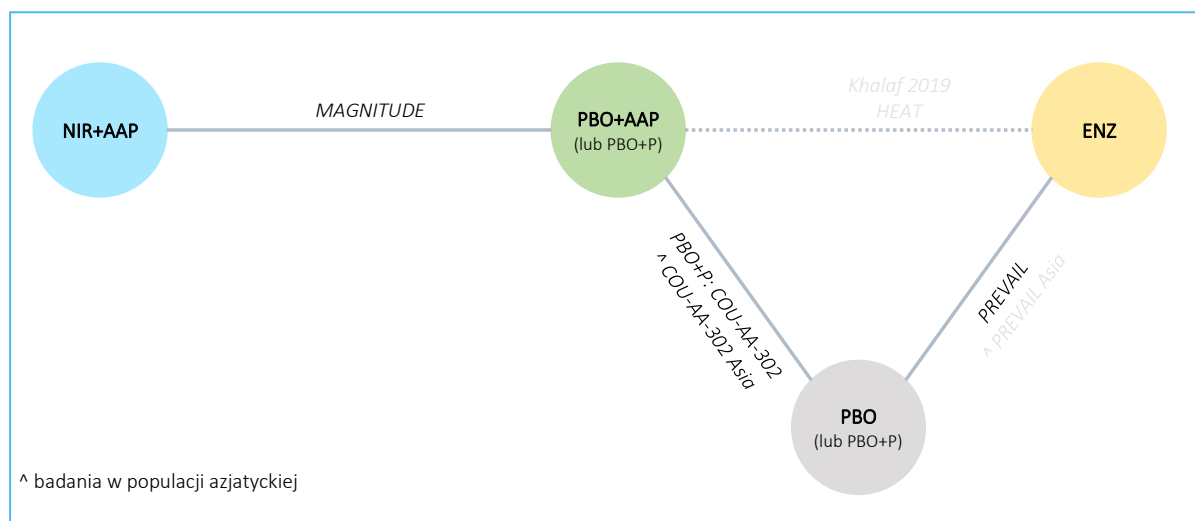
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był wyraźnie niższy w modelu efektów stałych (*fixed*): 6,613 vs 7,098, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

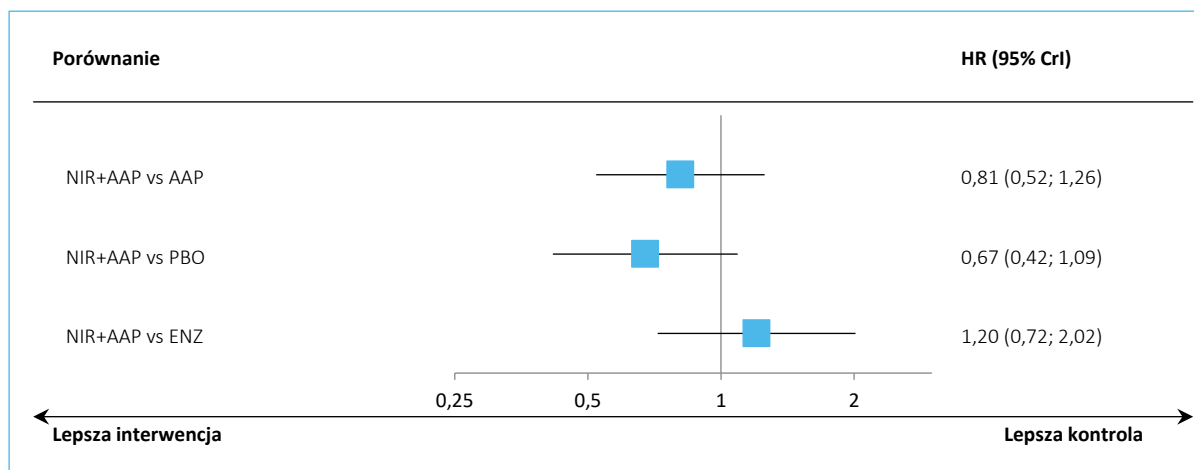
Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,613	Model random DIC = 7,098
NIR+AAP vs AAP	0,81 (0,52; 1,26)	0,81 (0,37; 1,77)
NIR+AAP vs PBO	0,67 (0,42; 1,09)	0,65 (0,23; 1,62)
NIR+AAP vs ENZ	1,20 (0,72; 2,02)	1,16 (0,33; 3,60)

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką potwierdziła wnioskowanie głównej analizy – porównywane terapie nie różniły się między sobą we wpływie na jakość życia pacjentów, ocenianą na podstawie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 115. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ	NIR+AAP	AAP	PBO
0,83 (0,50; 1,39)			
0,67 (0,51; 0,88)	0,81 (0,52; 1,26)		
0,56 (0,47; 0,67)	0,67 (0,42; 1,09)	0,83 (0,68; 1,02)	
SUCRA			
91,95%	67,07%	38,00%	2,98%

W analizowanym wariancie analizy NIR+AAP uzyskał w rankingu skuteczności drugie miejsce, z wskaźnikiem SUCRA wynoszącym 67,07%; pierwszy był ENZ: 91,95%.

6.5.10 Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9)

Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta oceniano za pomocą zmian wyniku pytania 9 w kwestionariuszu BPI-SF. Oceniano medianę czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia minimalnie klinicznie istotnej zmiany (MCID) wskazującej na pogorszenie. We wszystkich badaniach *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302 Asia* za MCID przyjmowano wzrost o $\geq 50\%$ wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje, na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF.

6.5.10.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 116. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	█	█	█	0,77 (0,48; 1,23); █	-0,2614	0,2401
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,57 (0,48; 0,69); IS	-0,5621	0,0926
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	10,3	bd.	7,4	0,80 (0,68; 0,93); p = 0,005	-0,2231	0,0799

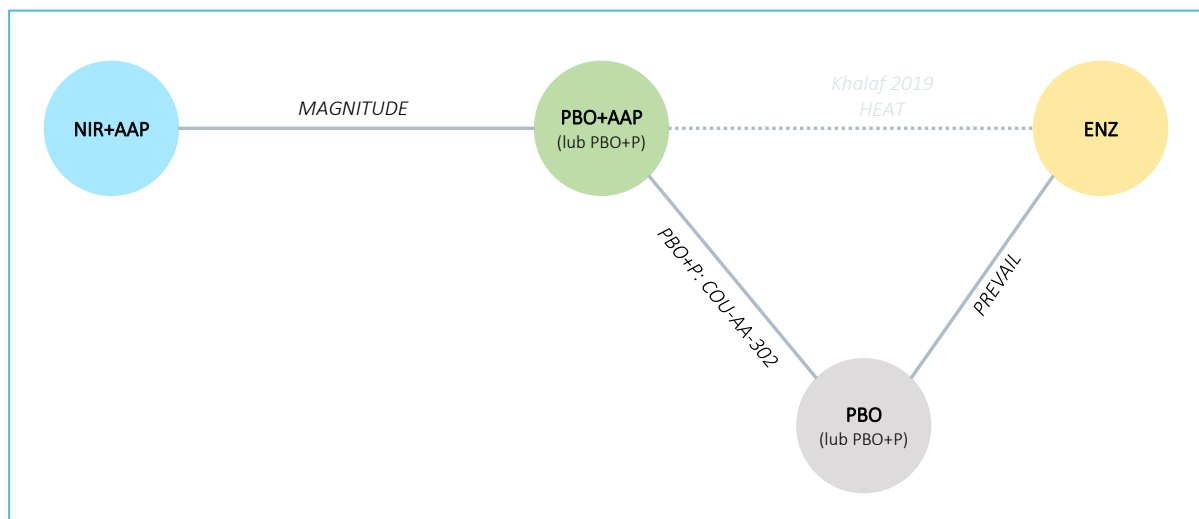
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów stałych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane – wartości parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli były bardzo zbliżone (6,001 vs 6,003), więc w obliczeniach preferowano model efektów stałych.

Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

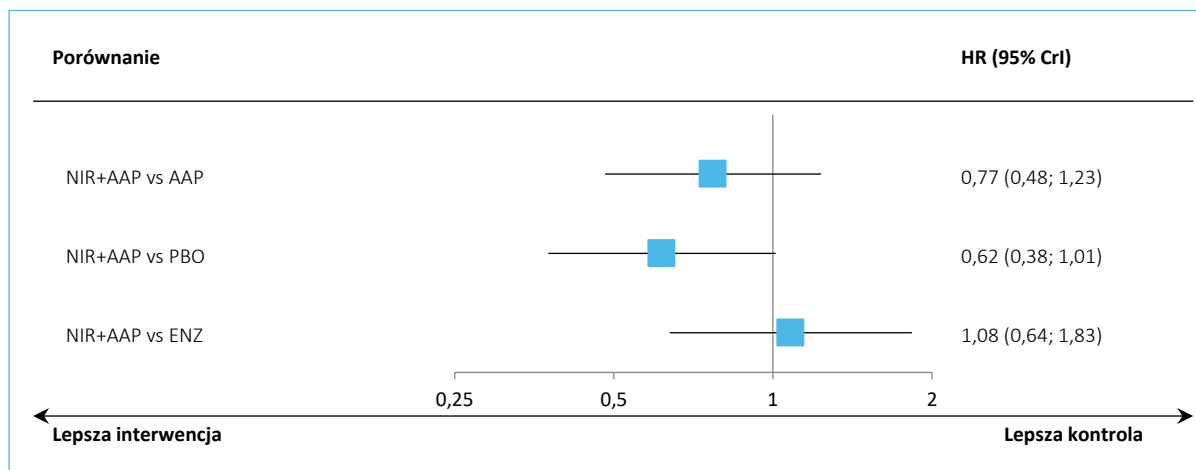
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,001	Model random DIC = 6,003
NIR+AAP vs AAP	0,77 (0,48; 1,23)	0,77 (0,34; 1,75)
NIR+AAP vs PBO	0,62 (0,38; 1,01)	0,62 (0,21; 1,84)
NIR+AAP vs ENZ	1,08 (0,64; 1,83)	1,08 (0,29; 4,00)

W porównaniu NIR+AAP z ENZ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku kwestionariusza BPI-SF, pytanie 9 – oceniającego wpływ progresji bólu na poszczególne

obszary życia pacjenta. Ocena zmian wyniku kwestionariusza nie wykazała różnic między lekami we wpływie na czas do pogorszenia wyniku, a tym samym na jakość życia pacjentów.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
0,93 (0,55; 1,57)	NIR+AAP		
0,71 (0,56; 0,91)	0,77 (0,48; 1,23)	AAP	
0,57 (0,48; 0,68)	0,62 (0,38; 1,01)	0,80 (0,68; 0,94)	PBO
SUCRA			
87,01%	74,03%	37,94%	1,02%

Wartość parametru SUCRA dla NIR+AAP wynosiła 74,03%, co dawało mu drugie miejsce w rankingu leków pod względem skuteczności, pierwsze miejsce zajął ENZ z wynikiem 87,01%.

6.5.10.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariantcie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie, *COU-AA-302 Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 119. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP vs PBO+AAP	FA (15.05.2023), FU 35,9 mies.	█	█	█	█	0,77 (0,48; 1,23); █	-0,2614	0,2401
Nie	PREVAIL	Loriot 2015	ENZ vs PBO	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,57 (0,48; 0,69); IS	-0,5621	0,0926
Nie	COU-AA-302	Basch 2013, Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	10,3	bd.	7,4	0,80 (0,68; 0,93); p = 0,005	-0,2231	0,0799
Tak	COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP vs PBO+P	18.03.2013, FU 3,9 mies.	31/157 (19,7%)	NO (8,35; NO)	42/156 (26,9%)	7,79 (5,55; NO)	0,62 (0,384; 1,000); p = 0,0481	-0,4780	0,2442

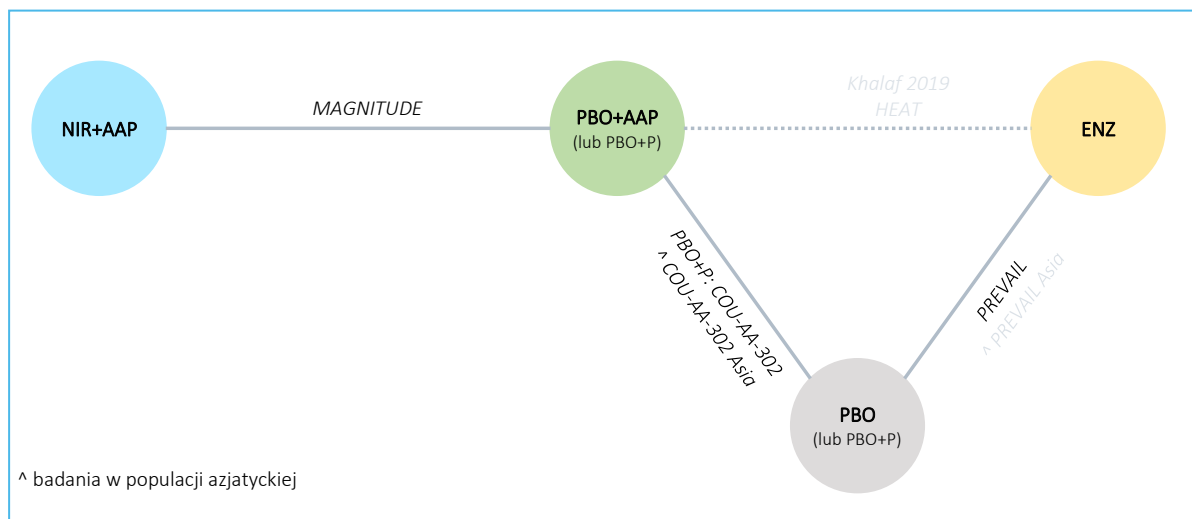
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FA – analiza końcowa (z ang. *Final Analysis*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był wyraźnie niższy w modelu efektów stałych (*fixed*): 6,984 vs 7,446, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

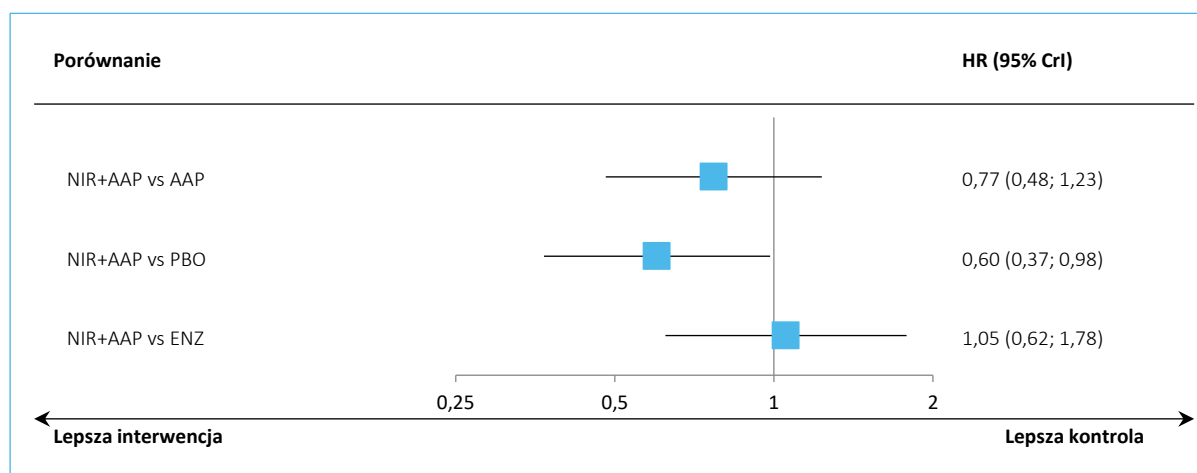
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,984	Model random DIC = 7,446
NIR+AAP vs AAP	0,77 (0,48; 1,23)	0,77 (0,36; 1,65)
NIR+AAP vs PBO	0,60 (0,37; 0,98)	0,57 (0,22; 1,37)
NIR+AAP vs ENZ	1,05 (0,62; 1,78)	1,01 (0,32; 2,97)

Analiza wrażliwości uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej potwierdziła wnioskowanie analizy głównej, wskazującej na brak istotnych różnic między NIR+AAP a ENZ we wpływie na jakość życia pacjentów, ocenianą za pomocą zmian wyniku kwestionariusza BPI-SF, pyt. 9. Efekt obserwowany

dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ był spójny liczbowo i w obydwu przypadkach wskazujący na wydłużenie tego czasu.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ			
0,95 (0,56; 1,60)	NIR+AAP		
0,73 (0,58; 0,92)	0,77 (0,48; 1,23)	AAP	
0,57 (0,48; 0,68)	0,60 (0,37; 0,98)	0,78 (0,67; 0,91)	PBO
SUCRA			
85,79%	75,42%	38,06%	0,73%

NIR+AAP uzyskał drugie miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 75,42%. ENZ zajął pierwsze miejsce z wynikiem 85,79%, AAP znalazł się na trzeciej pozycji, a PBO uzyskało ostatnią rangę.

6.5.11 Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score

Ocena czasu do pogorszenia całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P oceniana była w taki sam sposób we wszystkich badaniach – jako klinicznie istotne pogorszenie przyjmowano zmniejszenie całkowitego wyniku o 10 punktów oraz zmianę o 2 punkty oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale). W badaniu *PREVAIL Asia* oprócz zmiany ogólnego wyniku o 10 punktów, wymagano zmniejszenia o ≥ 3 punkty każdej podskali.

6.5.11.1 Wariant podstawowy

Wariant podstawowy nie obejmował badań prowadzonych w populacji azjatyckiej. W niniejszym wariantcie analizy uwzględniono dane z 3 badań: *MAGNITUDE*, *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 122. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

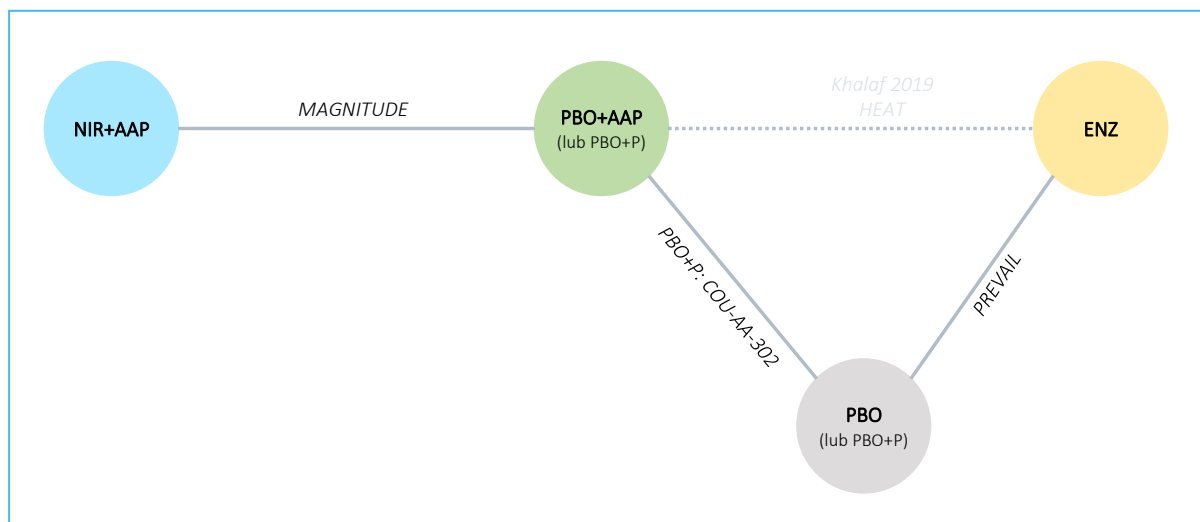
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	In (HR)*	SE In (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	5,52 (2,89, 7,46)	bd.	6,14 (3,78, 11,10)	1,066 (0,757; 1,502); p = 0,7144	0,0639	0,1748
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	bd.	bd.	bd.	0,63 (0,54; 0,72); p < 0,001	-0,4620	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	12,7 (11,1; 14,0)	bd.	8,3 (7,4; 10,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005	-0,2357	0,0837

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).



Wyniki uzyskane w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) analizowanego wariantu podsumowano w tabeli poniżej. Wartość wskaźnika DIC była niższa w modelu efektów stałych (5,993) w porównaniu do modelu efektów losowych (5,997), więc uznano model efektów stałych za lepiej dopasujący analizowane dane.

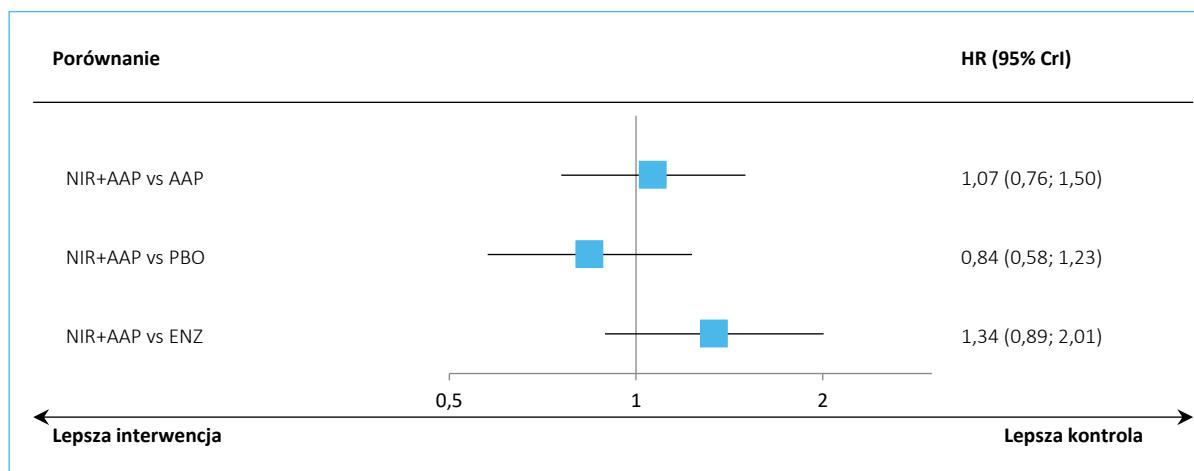
Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,993	Model random DIC = 5,997
NIR+AAP vs AAP	1,07 (0,76; 1,50)	1,07 (0,55; 2,05)
NIR+AAP vs PBO	0,84 (0,58; 1,23)	0,84 (0,35; 2,05)
NIR+AAP vs ENZ	1,34 (0,89; 2,01)	1,34 (0,46; 3,89)

Porównanie pośrednie nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami, NIR+AAP vs ENZ, w czasie do pogorszenia jakości życia ocenianej na podstawie czasu zmian całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingi skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 124. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingi skuteczności, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ		AAP		NIR+AAP		PBO	
0,80 (0,64; 0,99)							
0,75 (0,50; 1,12)		0,94 (0,67; 1,32)					
0,63 (0,55; 0,73)		0,79 (0,67; 0,93)		0,84 (0,58; 1,23)			
SUCRA							
96,62%		55,38%		41,68%			6,33%

Wartość parametru SUCRA dla NIR+AAP wynosiła 41,68%, co dawało mu trzecie miejsce w rankingi leków pod względem skuteczności; na pierwszym miejscu był ENZ: 96,62%.

6.5.11.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

W niniejszym wariancie analizy wrażliwości, oprócz 3 badań analizy podstawowej, uwzględniono badanie, *PREVAIL Asia*, prezentujące ocenę w populacji azjatyckiej.

Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

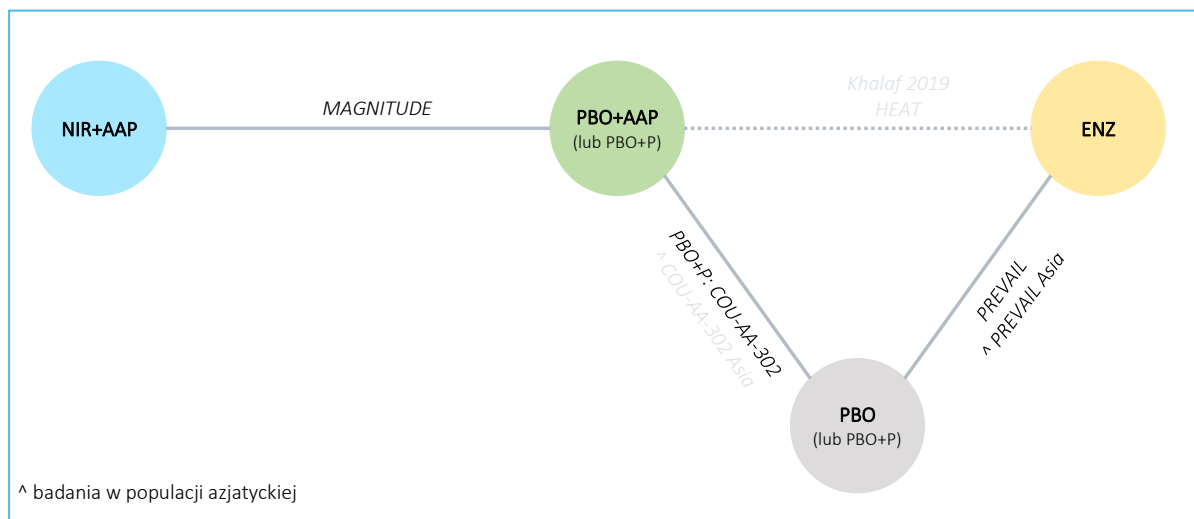
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	In (HR)*	SE In (HR)*
Nie	MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP	IA2 (17.06.2022), FU 24,8 mies.	bd.	5,52 (2,89, 7,46)	bd.	6,14 (3,78, 11,10)	1,066 (0,757; 1,502); p = 0,7144	0,0639	0,1748
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	bd.	bd.	bd.	0,63 (0,54; 0,72); p < 0,001	-0,4620	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	12,7 (11,1; 14,0)	bd.	8,3 (7,4; 10,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005	-0,2357	0,0837
Tak	PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ vs PBO	20.09.2015	9/198 (4,5%)	NO (zakres: 0,0-14,0)	7/190 (3,7%)	NO (zakres: 0,0-11,1)	0,73 (0,27; 1,99); p = 0,54	-0,3147	0,5096

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki obliczeń prowadzonego porównania pośredniego. Model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wartość wskaźnika DIC w tym modelu była niższa niż ta obserwowana w modelu efektów losowych (*random*): 6,084 vs 6,571.

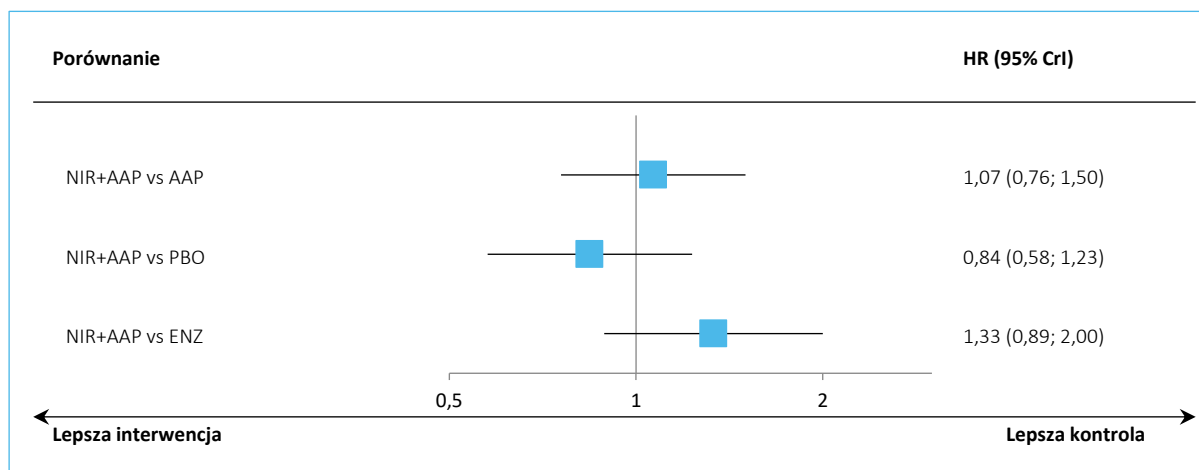
Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,084	Model random DIC = 6,571
NIR+AAP vs AAP	1,07 (0,76; 1,50)	1,07 (0,57; 1,99)
NIR+AAP vs PBO	0,84 (0,58; 1,23)	0,84 (0,36; 1,96)
NIR+AAP vs ENZ	1,33 (0,89; 2,00)	1,31 (0,49; 3,41)

Analiza wrażliwości uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej potwierdziła wnioskowanie głównej analizy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi lekami w ocenie czasu do pogorszenia jakości życia na podstawie zmian całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostreżeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model *fixed*.

ENZ		AAP		NIR+AAP		PBO	
0,80 (0,64; 0,99)							
0,75 (0,50; 1,13)		0,94 (0,67; 1,32)					
0,63 (0,55; 0,73)		0,79 (0,67; 0,93)		0,84 (0,58; 1,23)			
SUCRA							
96,53%		55,43%		41,71%			6,34%

W opisywanym wariancie analizy wskaźnik SUCRA dla NIR+AAP wynosił 41,7%, co dawało mu trzecie miejsce w rankingu skuteczności ocenianych terapii; na pierwszym miejscu był ENZ: 96,53%.

6.5.12 Podsumowanie – wszystkie porównania

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki wszystkich przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku wg klucza przedstawionego pod tabelą.

Tabela 128. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami: AAP, PBO, ENZ; na podstawie porównania pośredniego.

Analiza	NIR+AAP vs		
	AAP	PBO	ENZ
Przeżycie całkowite (OS) – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,79 (0,55; 1,12)	0,64 (0,44; 0,93)	0,77 (0,52; 1,14)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,79 (0,55; 1,12)	0,64 (0,44; 0,93)	0,78 (0,53; 1,16)
Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,46 (0,32; 0,67)	0,24 (0,16; 0,36)	0,77 (0,51; 1,17)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,46 (0,11; 1,89)	0,20 (0,03; 1,21)	0,54 (0,09; 3,26)
Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,55 (0,39; 0,78)	0,24 (0,16; 0,35)	1,24 (0,79; 1,96)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,55 (0,07; 4,13)	0,18 (0,01; 2,39)	0,71 (0,05; 9,41)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,55 (0,09; 3,46)	0,24 (0,02; 3,14)	1,02 (0,05; 17,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,55 (0,10; 2,96)	0,19 (0,02; 1,55)	0,69 (0,08; 5,61)
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,60 (0,39; 0,92)	0,36 (0,23; 0,58)	1,04 (0,64; 1,70)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,60 (0,39; 0,92)	0,36 (0,23; 0,58)	1,05 (0,64; 1,70)
Czas do progresji PSA (TPSA) – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,48 (0,05; 4,52)	0,17 (0,01; 2,96)	0,68 (0,04; 12,03)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,48 (0,09; 2,44)	0,19 (0,03; 1,26)	0,64 (0,09; 4,60)
Odpowiedź na leczenie (ORR) – OR (95% CI)			
Wariant podstawowy	2,23 (1,003; 5,109)	5,27 (1,94; 14,83)	0,19 (0,06; 0,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	2,23 (0,999; 5,119)	6,03 (2,26; 16,58)	0,22 (0,07; 0,67)
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,81 (0,52; 1,26)	0,69 (0,42; 1,12)	1,23 (0,73; 2,06)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,81 (0,52; 1,26)	0,67 (0,42; 1,09)	1,20 (0,72; 2,02)
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	0,77 (0,48; 1,23)	0,62 (0,38; 1,01)	1,08 (0,64; 1,83)

Analiza	NIR+AAP vs		
	AAP	PBO	ENZ
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,77 (0,48; 1,23)	0,60 (0,37; 0,98)	1,05 (0,62; 1,78)
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score – HR (95% CI)			
Wariant podstawowy	1,07 (0,76; 1,50)	0,84 (0,58; 1,23)	1,34 (0,89; 2,01)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,07 (0,76; 1,50)	0,84 (0,58; 1,23)	1,33 (0,89; 2,00)
Legenda:			
NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy	NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy

6.6 Bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej porównującej NIR+AAP vs AAP, ENZ oraz PBO oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo analizowanych interwencji. Szczegółowy opis metodyki metaanalizy oraz wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności przedstawiono w poprzednich rozdziałach. Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa w wariancie podstawowym oraz w wariancie dodatkowym, a ze strony interwencji ocenianej w niniejszym raporcie w analizie uwzględniono jedno badanie RCT – *MAGNITUDE* (NIR+AAP vs AAP). Do wariantu podstawowego analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których charakterystyka ocenianej populacji była zbliżona do populacji pacjentów z badania *MAGNITUDE* (chorzy w pierwszej linii hormonoterapii lekami nowej generacji z powodu mCRPC; w celu zachowania spójności badań z porównania w tym wariancie wykluczono badania, w których populacja mogła różnić się znacząco od populacji badania *MAGNITUDE*, w tym badania oceniające populację azjatycką). Dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu (AAP, ENZ, PBO) włączono 4 badania: *HEAT*, *Khalaf 2019*, *COU-AA-302* oraz *PREVAIL*. Badanie *Khalaf 2019* miało odmienną metodykę od pozostałych badań uwzględnionych w analizie. Oceniano sekwencję stosowania AAP oraz ENZ, w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa otrzymała leczenie w sekwencji: AAP→ENZ, druga grupa: ENZ→AAP). Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokopolowej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną. W niniejszej analizie wykorzystano tylko wyniki z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia. Przeprowadzono także analizę wrażliwości, uwzględniającą dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej: *PREVAIL Asia* oraz *COU-AA-302 Asia*. W przypadku odnalezienia więcej niż jednej publikacji prezentującej wyniki badania, w porównaniu uwzględniano publikację zawierającą dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione dla najdłuższego okresu obserwacji, uwzględniające jednak jedynie czas, w którym pacjenci otrzymywali leczenie, do którego byli przypisani w wyniku randomizacji. W szczególności, nie włączano publikacji, w których prezentowano dane o dłuższym okresie obserwacji dla okresu następującym po zniesieniu zaślepienia i przejściu do fazy *open-label*, w której wszyscy pacjenci otrzymywali interwencję ocenianą w badaniu bez względu na leczenie przypisane w procesie randomizacji. W tabeli poniżej przedstawiono badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa.

Tabela 129. Badania włączone do analizy bezpieczeństwa: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.

Badanie	Porównanie	Publikacja	Czas leczenia	Okres obserwacji
Wariant podstawowy				

Badanie	Porównanie	Publikacja	Czas leczenia	Okres obserwacji
MAGNITUDE ¹	NIR+AAP vs PBO+AAP ²	Chi 2023a	NIR+AAP vs PBO+AAP, mediany: 17,9 mies. vs 15,2 mies.	Mediana: 26,8 mies. (0,3-37,1 mies.)
		Chi 2023b	NIR+AAP vs PBO+AAP, mediany: 20,2 mies. vs 15,2 mies.	Mediana: 35,9 mies.
HEAT	ENZ vs AAP	Ternov 2022	12 tygodni	12 tygodni
Khalaf 2019	ENZ vs AAP	Khalaf 2019	Badanie <i>cross-over</i> , brak danych dotyczących czasu trwania leczenia obejmującego wyłącznie leczenie pierwszej linii	Mediana: 30,7 mies.
COU-AA-302	AAP vs PBO+P ³	Ryan 2015 [^]	AAP vs PBO+P, mediany: 13,8 mies. vs 8,3 mies.	Mediana 49,2 mies. (dla pierwszorzędowego punktu końcowego ocenianego w badaniu – OS)
PREVAIL	ENZ vs PBO	Beer 2017 ^{^^}	ENZ vs PBO, mediany: 18,2 mies. vs 5,4 mies.	Dodatkowe 4 mies. obserwacji po pierwotnej analizie, dla której okres raportowania AEs wynosił 17,1 mies. dla ENZ i 5,4 mies. dla PBO
Analiza wrażliwości				
PREVAIL Asia	ENZ vs PBO	Pu 2022	ENZ vs PBO, mediany: 6,6 mies. vs 3,7 mies.	Brak danych dla końcowej analizy
COU-AA-302 Asia	AAP vs PBO+P ²	Ye 2017	AAP vs PBO+P, mediany: 3,8 mies. vs 3,4 mies.	Mediana 3,4 mies.

1 w badaniu MAGNITUDE część wyników pochodzi z momentu analizy końcowej (dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych), a część z momentu drugiej analizy *interim* (wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych);

2 w porównaniu uwzględnione jako AAP;

3 w porównaniu uwzględnione jako PBO;

[^] w publikacji zaznaczono, że podano wyniki przed *cross-over*;

^{^^} w dacie odcięcia danych dla bezpieczeństwa przypadającej na 15.01.2014 r. tylko 3 pacjentów przeszło na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania po zniesieniu zaślepienia, ale jeszcze jej nie rozpoczęło.

Z uwagi na dostępność danych, analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji ogólnej badań (bez wyróżniania wyników dla poszczególnych podgrup, w tym dla podgrupy pacjentów z obecną mutacją BRC1/2A).

W celu porównania bezpieczeństwa NIR+AAP z wybranymi komparatorami zaplanowano ocenę częstości występowania:

- Zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem),
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs),
- Zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-5 stopnia (AEs 3-5 stopnia),
- Poważnych zdarzeń niepożądanych (*severe AEs*),
- Zgonów z powodu AEs,
- Zakończenia leczenia z powodu AEs,
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,

- Zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) wymienionych w badaniach dla Akeega,
- Poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych najczęściej w badaniach dla Akeega oraz
- Zdarzeń niepożądanych wymienionych w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Akeega w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Akeega 2023*).

W badaniu *MAGNITUDE* nie przedstawiono danych dotyczących częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (*severe AEs*), w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia porównania dla tego punktu końcowego. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oceniano w badaniu *MAGNITUDE* (wyniki przedstawiono jedynie dla pierwszej analizy *interim*) oraz w jednym innym badaniu, włączonym do analizy wrażliwości (*PREVAIL Asia*), więc w tym przypadku podobnie nie było możliwe przeprowadzenie porównania.

W badaniu *MAGNITUDE* jako szczególnie istotne zdarzenia niepożądane wyróżniono AEs występujące najczęściej (częstość > 20% w grupie interwencji) lub AEs szczególnie istotne klinicznie z innego powodu:

- Zdarzenia niepożądane hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, AML/MDS),
- Zdarzenia sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, arytmie, niewydolność serca, choroba niedokrwieniowa serca),
- Zmęczenie,
- Schorzenia układu pokarmowego (zaparcia, nudności),
- Hepatotoksyczność,
- Incydenty naczyniowo-mózgowe,
- Przełom nadciśnieniowy oraz zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, z ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*),
- Zatorowość płucną (*Chi 2022, Chi 2023a*).

Zdarzenia niepożądane, na które zwrócono uwagę w ChPL dla Akeega:

- Hematologiczne działania niepożądane,
- Nadciśnienie,

- Hipokaliemię, zastój płynów i sercowo-naczyniowe działania niepożądane wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów,
- Zakażenia,
- Zatorowość płucna,
- Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii,
- Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby,
- Hipoglikemia,
- MDS/AML,
- Wpływ na gęstość kości.

Dla części zdarzeń niepożądanych, na które zwrócono uwagę w ChPL dla Akeega, nie przedstawiono danych w badaniu *MAGNITUDE*, były to: zakażenia oraz hipoglikemia. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków przełomu nadciśnieniowego oraz PRES. W związku z tym dla wymienionych AEs nie było możliwe wykonanie porównania. Dla niektórych AEs specjalnego zainteresowania przedstawionych w badaniu *MAGNITUDE* oraz w ChPL produktu Akeega, w badaniach dla komparatorów nie przedstawiono danych wystarczających do przeprowadzenia porównania. W związku z tym odstąpiono od oceny częstości występowania: incydentów naczyniowo-mózgowych, zatorowości płucnej, osteoporozy, MDS/AML, retencji płynów, małopłytkowości i neutropenii. Do wyróżnionych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu klinicznym należały poważne kardiologiczne zdarzenia niepożądane oraz hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby. W większości pozostałych badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa traktowano poważne kardiologiczne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane hepatologiczne jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu klinicznym, jednak rozbieżności dotyczące raportowania konkretnych zdarzeń występujące pomiędzy poszczególnymi badaniami znacznie ograniczyły możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w tym zakresie. W badaniu *MAGNITUDE* nie przedstawiono częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem, a jedynie częstość występowania poszczególnych zdarzeń: arytmii, niewydolności serca oraz ChNS (wyniki przedstawiono jedynie dla pierwszej analizy *interim*). Jedynie w badaniu *HEAT* (AAP vs ENZ) podano częstość występowania arytmii oraz niewydolności serca i innych poszczególnych kategorii AEs dotyczących układu sercowo-naczyniowego. W pozostałych badaniach (*COU-AA-302*, *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302 Asia*) podawano częstość występowania zdarzeń kardiologicznych ogółem lub poszczególnych kategorii AEs o innej definicji niż w badaniu *MAGNITUDE*. Dla zdarzeń niepożądanych hepatologicznych, w badaniu *MAGNITUDE* przedstawiono częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej bez względu na stopień nasilenia oraz 3/4 stopnia nasilenia (wyniki dla drugiej analizy

interim). Dla większości pozostałych badań uwzględnionych w analizie również przedstawiono częstość występowania AEs dotyczących zaburzeń czynności wątroby, jednak raportowano występowanie zdarzeń o innej definicji. Ostatecznie w ramach porównania ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych hepatologicznych, możliwe było jedynie porównanie częstości występowania podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3/4 stopnia nasilenia.

6.6.1 Wariant podstawowy

6.6.1.1 AEs ogółem

W badaniu *MAGNITUDE* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania TEAEs (z ang. *treatment-emergent adverse events*) – wszystkich niekorzystnych zdarzeń odnotowanych u pacjenta w czasie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po ostatniej dawce. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w prawie wszystkich badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym analizy bezpieczeństwa. Jedynie w badaniu *Khalaf 2019* nie podano odpowiednich informacji o częstości występowania wszystkich AEs bez względu na stopień nasilenia.

Ze względu na ogólnie bardzo duże liczby zdarzeń lub odnotowanie 100% zdarzeń w niektóry[®]ch grupach i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA, porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 130. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	212	212	100,0%	205	211	97,2%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	541	542	99,8%	524	540	97,0%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	77	84	91,7%	77	85	90,6%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	849	871	97,5%	788	844	93,4%

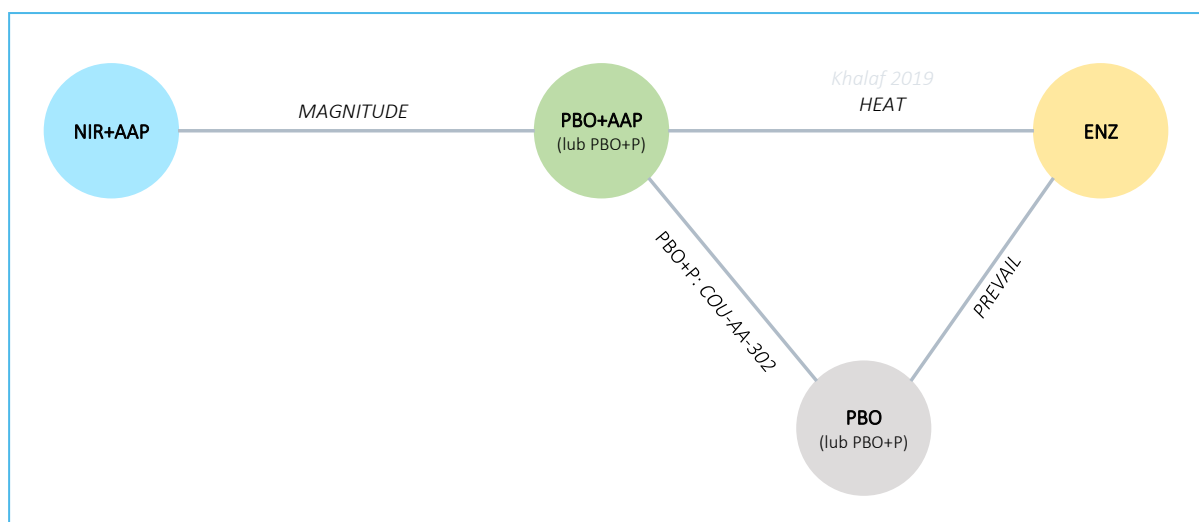
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego u ponad 90% pacjentów. Najmniejszą częstość występowania AEs ogółem odnotowano w badaniu *HEAT*, jednak należy zwrócić uwagę na stosunkowo krótki czas leczenia pacjentów, w porównaniu do innych badań uwzględnionych w porównaniu. Do najczęstszych zdarzeń występujących w badaniu *MAGNITUDE* należały niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, zaparcia, zmęczenie oraz nudności. Profil najczęstszych AEs różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami

uwzględnionymi w porównaniu, jednak w większości z nich do najczęstszych AEs zaliczano zmęczenie, nadciśnienie tętnicze i zaparcia. Do innych często występujących AEs należały: w badaniu *HEAT* zespót niespokojnych nóg, zawroty głowy czy hipercholesterolemia, a w badaniu *PREVAIL* – bóle pleców i bóle stawów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ogółem.

Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (wariant podstawowy).

Porównanie	RR (95% CI); p
NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie)	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	1,03 (1,00; 1,06); p = 0,0229; NNH = 36 (20; 231)
ENZ vs AAP (<i>HEAT</i>)	1,01 (0,92; 1,11); p = 0,8053
<u>NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie)</u>	1,02 (0,92; 1,12); NS
NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	1,03 (1,00; 1,06); p = 0,0229; NNH = 36 (20; 231)
PBO vs AAP (<i>COU-AA-302</i>)	0,97 (0,96; 0,99); p = 0,0003; NNT = 36 (24; 77)
<u>NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)</u>	1,06 (1,03; 1,09); NNH = 18 (12; 36)
NIR+AAP vs ENZ (metaanaliza)	

6.6.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *MAGNITUDE* przedstawiono częstość występowania SAEs, zdefiniowanych jako jakiegokolwiek niekorzystne zdarzenie prowadzące do zgonu pacjenta, zagrożenia życia, hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji, trwałego lub znacznego inwalidztwa, wad rozwojowych płodu, podejrzewanej transmisji jakiegokolwiek czynnika infekcyjnego za pomocą leku lub inne zdarzenie istotne pod względem medycznym. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń opisanych jako ciężkie (*serious*) przedstawiono także w badaniach *COU-AA-302*, *HEAT* oraz *PREVAIL*. W badaniu *HEAT* zdefiniowano je jako zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

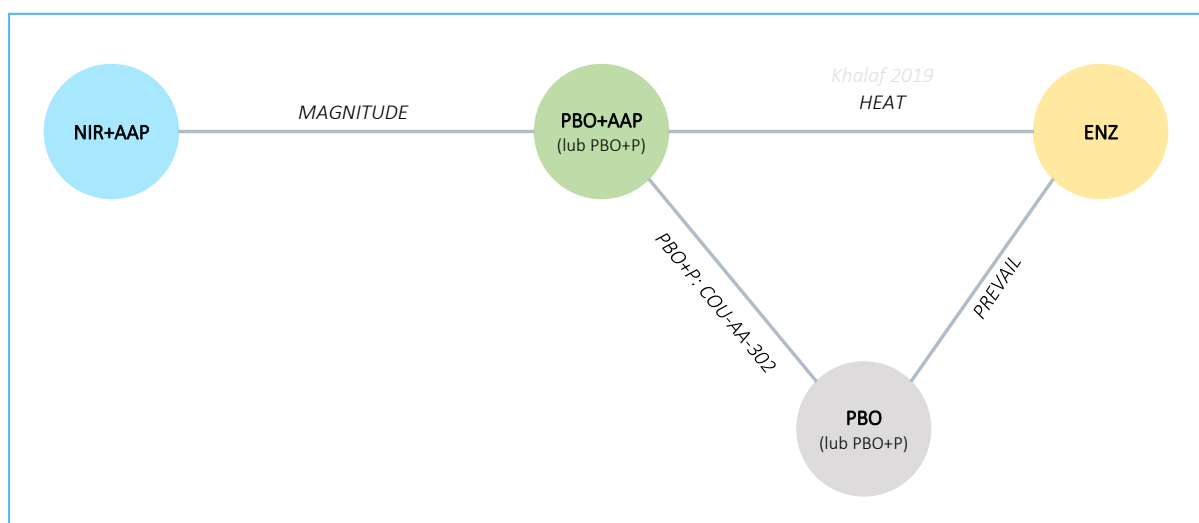
Tabela 132. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	100	212	47,2%	65	211	30,8%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	208	542	38,4%	148	540	27,4%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	7	84	8,3%	7	85	8,2%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	314	871	36,1%	229	844	27,1%

W większości uwzględnionych w porównaniu badań częstość występowania SAEs była wynosiła około 40% w grupie interwencji i ponad 25% w grupie kontrolnej. Zdecydowanie niższe odsetki występowania SAEs odnotowano w obu grupach pacjentów w badaniu *HEAT* (ENZ vs AAP, 8,3% vs 8,2%), jednak należy zwrócić uwagę na stosunkowo krótki czas leczenia i obserwacji pacjentów w porównaniu do innych uwzględnionych badań (12 tygodni) oraz stosunkowo małą liczebność pacjentów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs.

Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 14,079 vs 14,820.

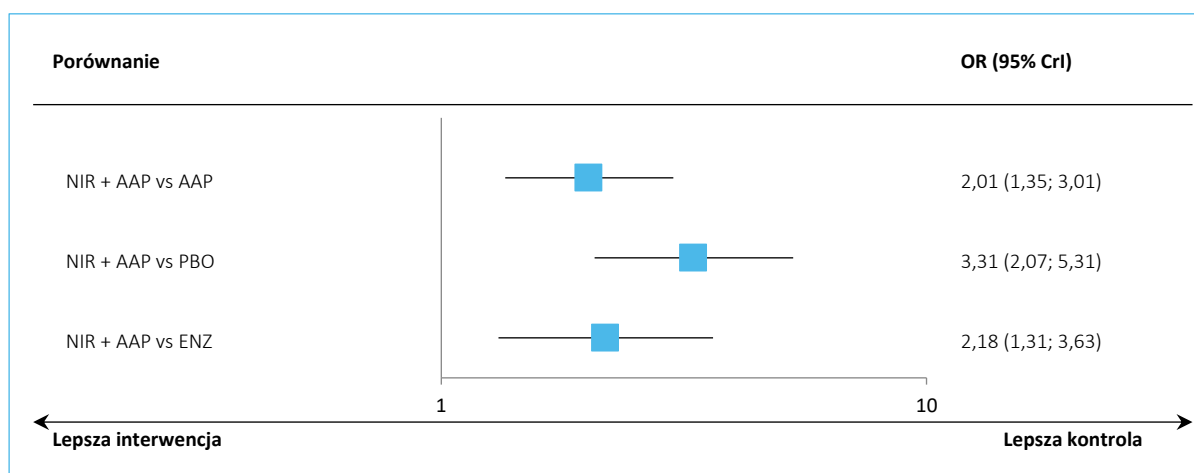
Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,079	Model random DIC = 14,820
NIR+AAP vs AAP	2,01 (1,35; 3,01)	2,01 (0,85; 4,72)
NIR+AAP vs PBO	3,31 (2,07; 5,31)	3,28 (1,07; 9,80)
NIR+AAP vs ENZ	2,18 (1,31; 3,63)	2,14 (0,64; 6,88)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ, stwierdzono ponad dwukrotnie wyższe ryzyko występowania SAEs podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), a zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63). Podobny wynik, wskazujący na około dwukrotnie częstsze występowanie SAEs podczas stosowania NIR+AAP, odnotowano w porównaniu NIR+AAP vs AAP.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 56. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO		ENZ		AAP		NIR+AAP	
0,66 (0,54; 0,81)							
0,61 (0,47; 0,78)	0,92 (0,67; 1,27)						
0,30 (0,19; 0,48)	0,46 (0,28; 0,76)	0,50 (0,33; 0,74)					
SUCRA							
100,0%	56,2%	43,8%					0,1%

6.6.1.3 AEs ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia przedstawiono dla większości badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa. Odpowiednich danych, pozwalających na porównanie pośrednie nie przedstawiono jedynie w badaniach *Khalaf 2019* oraz *COU-AA-302* (podano częstość występowania zdarzeń 3/4 stopnia). Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

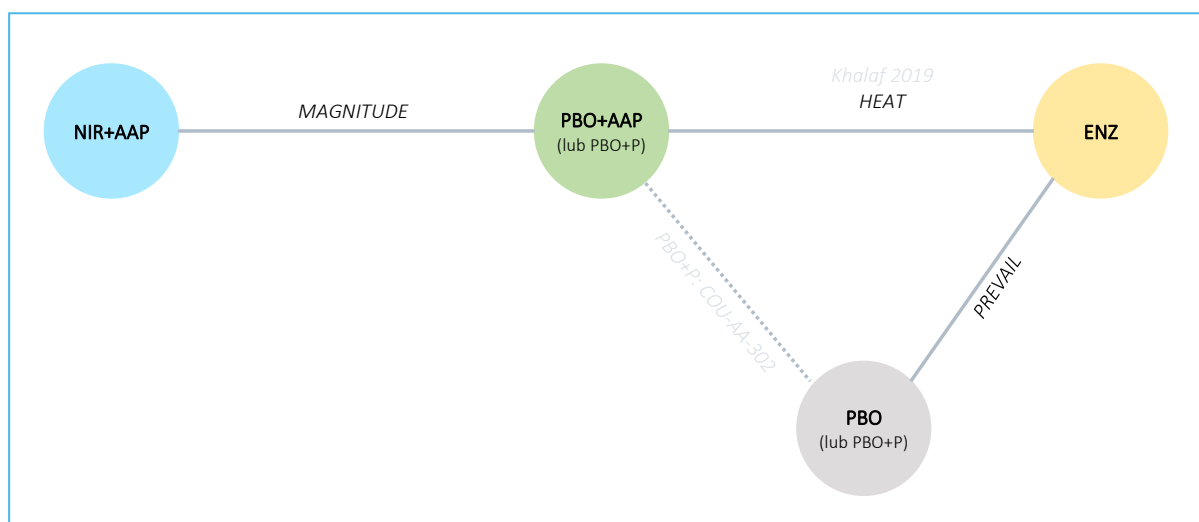
Tabela 135. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP	AAP	157	212	74,1%	108	211	51,2%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	20	84	23,8%	19	85	22,4%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	398	871	45,7%	316	844	37,4%

W badaniach włączonych do porównania pośredniego, odsetki pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia wynosiły od 22% do 72%. Do najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE* należały: niedokrwistość, nadciśnienie i zmęczenie. Dla pozostałych badań włączonych do porównania, profil najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia różnił się pomiędzy badaniami. W badaniu *HEAT* odnotowano pojedyncze przypadki AEs ≥ 3 stopnia (najczęściej były to nadciśnienie i infekcje układu moczowego). Do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia najczęściej występujących w badaniu *PREVAIL* należały: bóle pleców i nadciśnienie tętnicze.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia.

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na niewiele większą wartość parametru DIC (12,048 vs 12,034) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

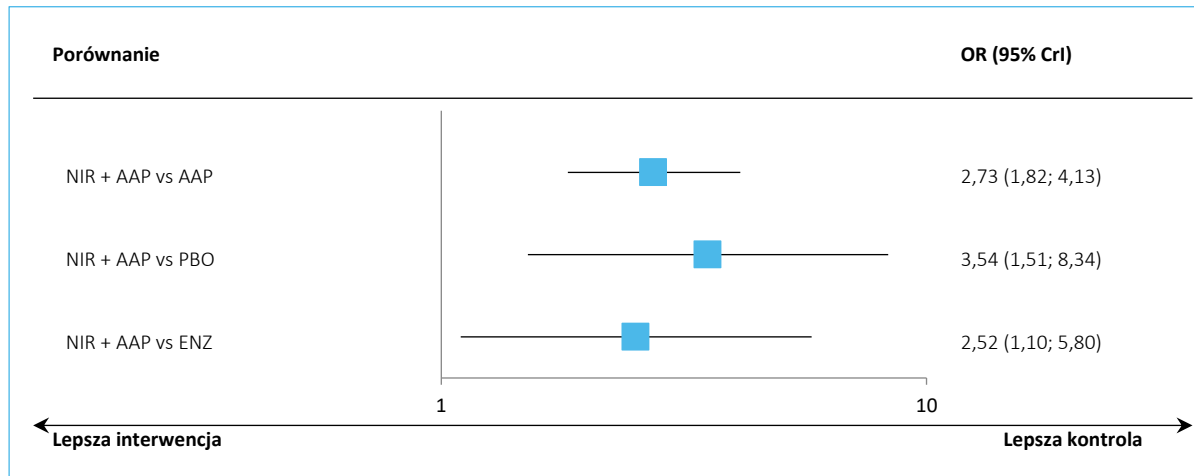
Tabela 136. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,048	Model random DIC = 12,034
NIR+AAP vs AAP	2,73 (1,82; 4,13)	2,74 (0,75; 10,05)
NIR+AAP vs PBO	3,54 (1,51; 8,34)	3,54 (0,36; 34,84)
NIR+AAP vs ENZ	2,52 (1,10; 5,80)	2,52 (0,37; 17,11)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim stwierdzono około 2,5 razy większe ryzyko występowania AEs ≥ 3 stopnia podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z ENZ, a zaobserwowana różnica pomiędzy analizowanymi interwencjami była znamienna statystycznie: OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80). Podobne wyniki, wskazujące na istotnie częstsze występowanie AEs ≥ 3 stopnia podczas stosowania ocenianej interwencji, zaobserwowano w porównaniach NIR+AAP vs AAP oraz NIR+AAP vs PBO.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 58. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO		AAP		ENZ		NIR+AAP	
0,77 (0,36; 1,64)		0,92 (0,45; 1,90)		0,40 (0,17; 0,91)		0,28 (0,12; 0,66)	
0,71 (0,59; 0,86)							
0,28 (0,12; 0,66)				0,37 (0,24; 0,55)			
SUCRA							
91,6%		61,3%		46,5%		0,6%	

6.6.1.4 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane dotyczące częstości zakończenia leczenia z powodu AEs przedstawiono dla następujących badań: *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *Khalaf 2019* oraz *PREVAIL*. W badaniu *MAGNITUDE* wzięto pod uwagę dane dotyczące zakończenia leczenia wszystkimi substancjami leczniczymi, będącymi składnikami produktu Akeega (NIR+AAP). Z badania *Khalaf 2019* uwzględniono liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia AEs w pierwszym etapie badania, przed zamianą stosowanego leczenia (*cross-over*). W badaniu *HEAT* nie odnotowano przypadków zakończeniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

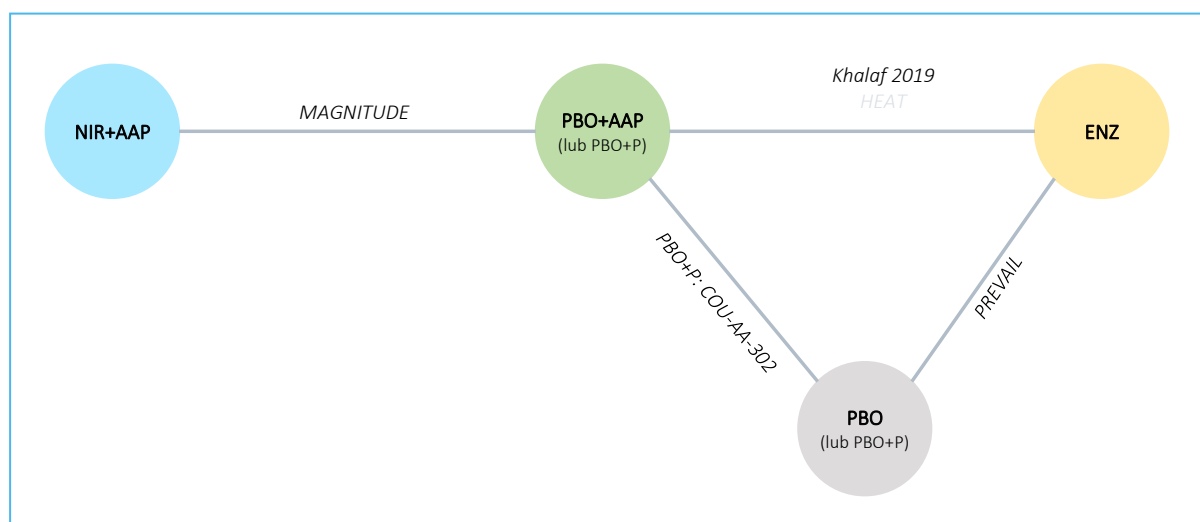
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	39	212	18,4%	14	211	6,6%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	69	542	12,7%	52	540	9,6%
<i>Khalaf 2019</i>	<i>Khalaf 2019</i>	ENZ	AAP	5	101	5,0%	8	101	7,9%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	54	871	6,2%	51	844	6,0%

Odsetki pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs były ogółem niskie, w poszczególnych badaniach wynosiły od 4% do 15%. W badaniu *MAGNITUDE* do najczęstszych zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia należały zakażenia, niedokrwistość, schorzenia gastroenterologiczne i kardiologiczne (*Chi 2023*). Schorzenia hematologiczne (w tym niedokrwistość) były także najczęstszą przyczyną czasowego przestania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku ocenianego w badaniu (NIR+AAP) (*Chi*

2023a). W badaniu *Khalaf 2019* do AEs najczęściej prowadzących do zakończenia leczenia należały: zmęczenie związane z leczeniem, nowotwory oraz krwotoki mózgowo.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 14,193 vs 15,128.

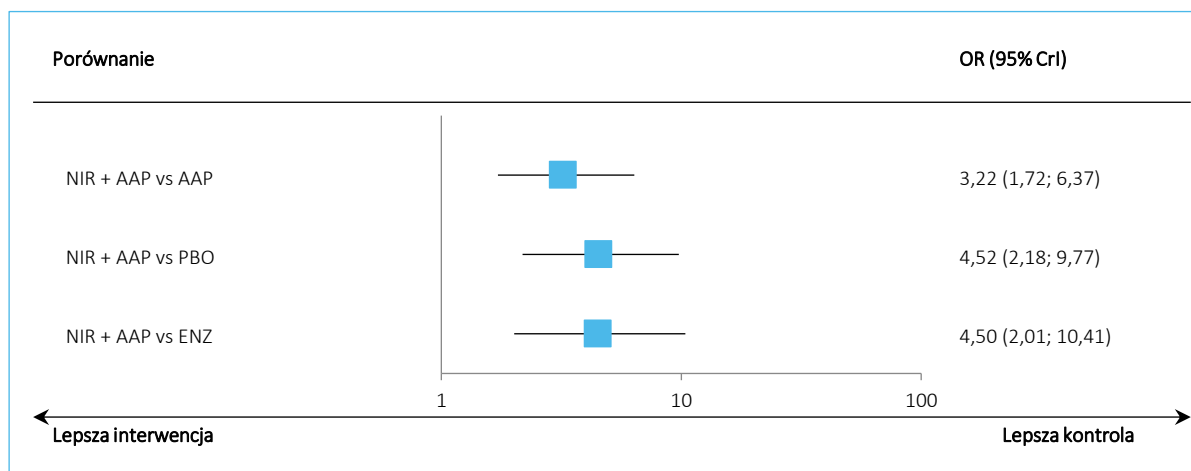
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,193	Model random DIC = 15,128
NIR+AAP vs AAP	3,22 (1,72; 6,37)	3,23 (0,84; 12,50)
NIR+AAP vs PBO	4,52 (2,18; 9,77)	4,63 (0,85; 26,73)
NIR+AAP vs ENZ	4,50 (2,01; 10,41)	4,70 (0,82; 29,91)

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotnie wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (ENZ), OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41). Podobnie, w porównaniach NIR+AAP vs AAP oraz NIR+AAP vs PBO zaobserwowano istotnie częstsze zakończenie leczenia z powodu AEs podczas stosowania ocenianej interwencji.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 60. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 140. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO		ENZ		AAP		NIR+AAP	
0,99 (0,68; 1,45)		0,72 (0,44; 1,18)		0,31 (0,16; 0,58)		0,22 (0,10; 0,50)	
0,71 (0,49; 1,03)		0,22 (0,10; 0,46)		0,22 (0,10; 0,50)		0,22 (0,10; 0,46)	
SUCRA							
82,6%		79,7%		37,7%		0,0%	

6.6.1.5 Zgony z powodu AEs

W badaniu *MAGNITUDE* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zgonów z powodu AEs odnotowanych w okresie do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, bez uwzględnienia zgonów występujących po ponad 30 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku oraz zgonów spowodowanych progresją choroby. W porównaniu uwzględniono badania *COU-AA-302* oraz *PREVAIL*. W badaniu *COU-AA-302* nie podano szczegółowej definicji ocenianego punktu końcowego, jednak jako zdarzenia niepożądane

najczęściej prowadzące do zgonu podano progresję choroby oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia będące znakiem progresji klinicznej, co wskazuje na uwzględnienie zgonów spowodowanych progresją choroby w ogólnej liczbie zgonów będących wynikiem AEs. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

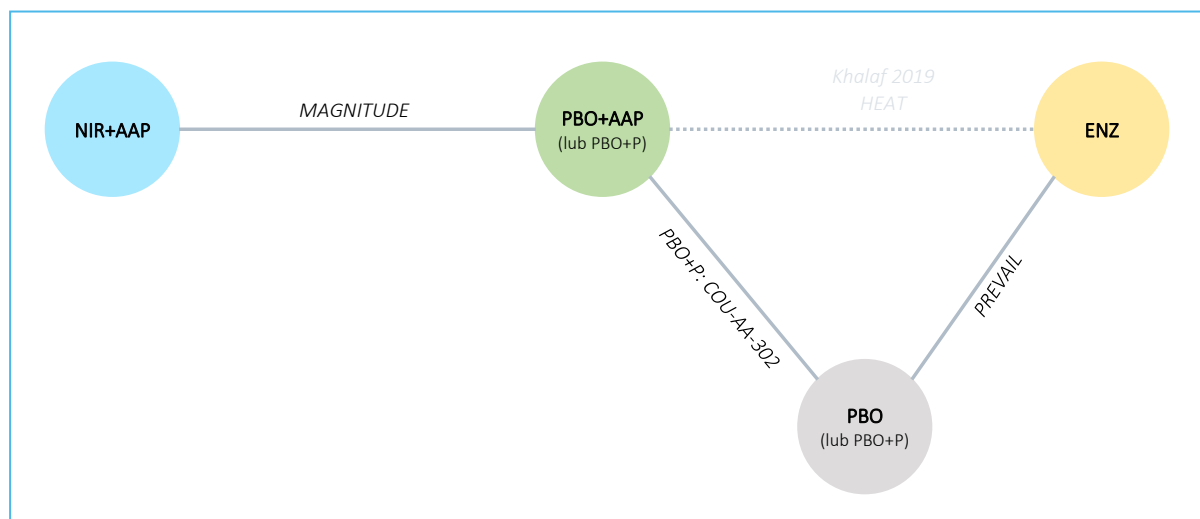
Tabela 141. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP	AAP	22	212	13,7%	10	211	4,7%
COU-AA-302	Ryan 2015	AAP	PBO	24	542	4,4%	15	540	2,8%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	43	871	4,9%	32	844	3,8%

W badaniach uwzględnionych w porównaniu częstość występowania zgonów z powodu AEs była stosunkowo niska, wynosiła od 3% do 14%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zgonów z powodu AEs.

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC (12,087 vs 12,094) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

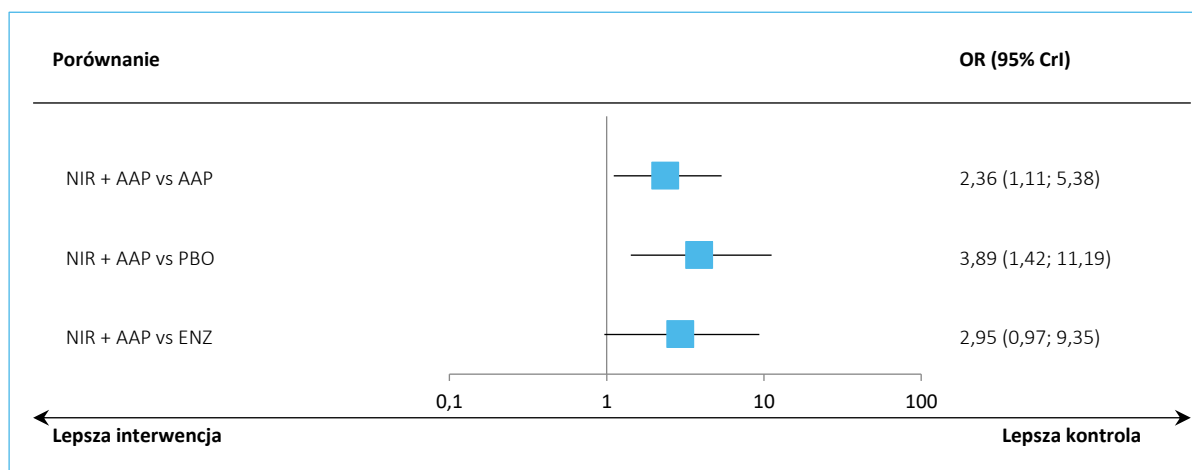
Tabela 142. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,087	Model random DIC = 12,094
NIR+AAP vs AAP	2,36 (1,11; 5,38)	2,37 (0,69; 8,44)
NIR+AAP vs PBO	3,89 (1,42; 11,19)	3,91 (0,70; 22,10)
NIR+AAP vs ENZ	2,95 (0,97; 9,35)	2,96 (0,38; 23,09)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania zgonów z powodu AEs pomiędzy analizowanymi interwencjami, OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO		
0,76 (0,47; 1,21)	ENZ	
0,61 (0,31; 1,17)	0,80 (0,35; 1,81)	AAP

PBO		NIR+AAP	
0,26 (0,09; 0,70)	0,34 (0,11; 1,03)	0,42 (0,19; 0,90)	
SUCRA			
93,5%	59,7%	45,2%	1,5%

6.6.1.6 Nadciśnienie tętnicze (bez względu na stopień nasilenia)

Nadciśnienie tętnicze należało do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*, zostało także opisane jako AESI w tym badaniu oraz w ChPL produktu Akeega, w związku z tym zaplanowano jego włączenie do analizy bezpieczeństwa. Nadciśnienie należało do AEs szczególnego zainteresowania także w badaniu *COU-AA-302* oceniającym AAP vs PBO, a odpowiednie dane przedstawiono dodatkowo w badaniach *HEAT* oraz *PREVAIL*. Pozostałych badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa nie włączono do porównania z uwagi na brak odpowiednich, dających się porównać wyników. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

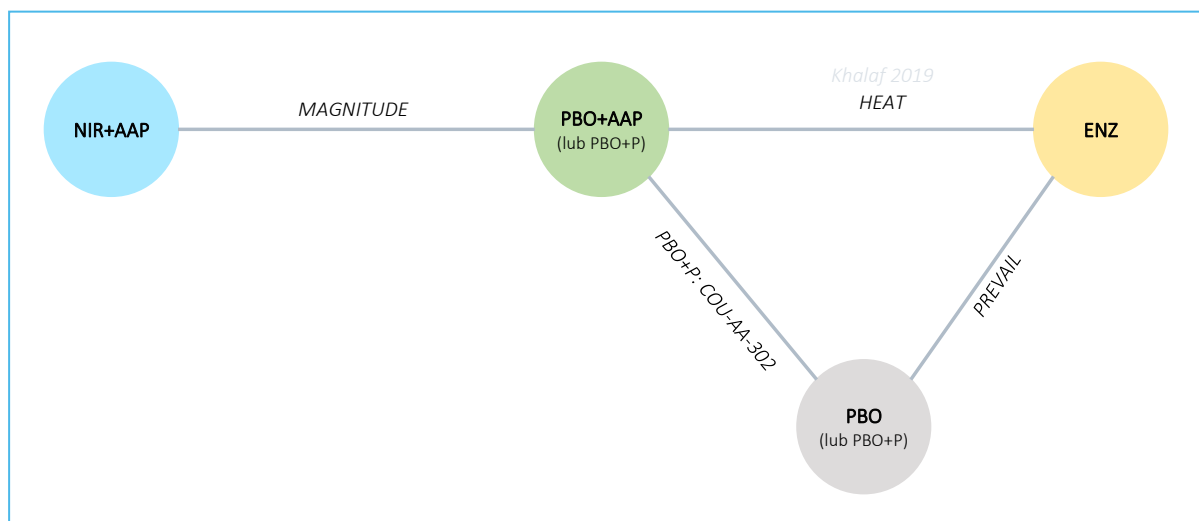
Tabela 144. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	70	212	33,0%	47	211	22,3%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	129	542	23,8%	74	540	13,7%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	18	84	21,4%	8	85	9,4%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	124	871	14,2%	35	844	4,1%

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego różniła się pomiędzy badaniami, wynosiła od 4% do 33%. Jednak w każdym z nich nadciśnienie należało do najczęściej odnotowanych AEs (bez względu na stopień nasilenia).

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 14,403 vs 15,340.

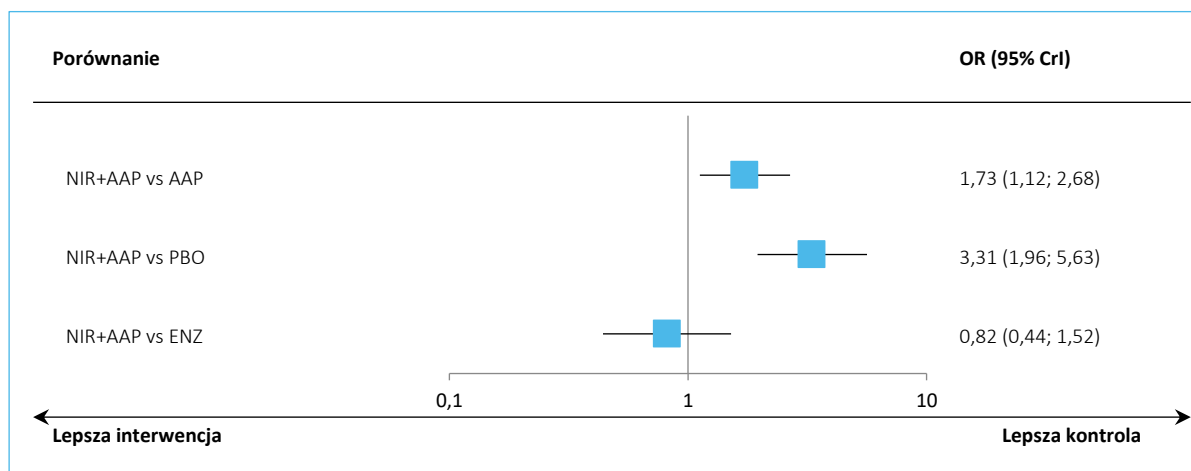
Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,403	Model random DIC = 15,340
NIR+AAP vs AAP	1,73 (1,12; 2,68)	1,73 (0,41; 7,32)
NIR+AAP vs PBO	3,31 (1,96; 5,63)	3,21 (0,48; 19,91)
NIR+AAP vs ENZ	0,82 (0,44; 1,52)	0,77 (0,11; 4,86)

Wynik porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ nie był znamieny statystycznie, ale wskazywał na rzadsze występowanie nadciśnienia bez względu na stopień nasilenia podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), OR = 0,82 (95% CI: 0,44; 1,52).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO			
0,52 (0,39; 0,70)	AAP		
0,30 (0,18; 0,51)	0,58 (0,37; 0,89)	NIR+AAP	
0,25 (0,17; 0,35)	0,47 (0,30; 0,73)	0,82 (0,44; 1,52)	ENZ
SUCRA			
100,0%	66,4%	24,8%	8,7%

6.6.1.7 Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia

Nadciśnienie tętnicze należało zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz do najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*. Dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia przedstawiono dla następujących badań: *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *HEAT* oraz *PREVAIL*. Dla badania *Khalaf 2019* podano częstość występowania nadciśnienia 3-4 stopnia, jednak nie podano informacji o występowaniu nadciśnienia 5 stopnia, w związku z czym nie było możliwe

uwzględnienie tych danych w porównaniu. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

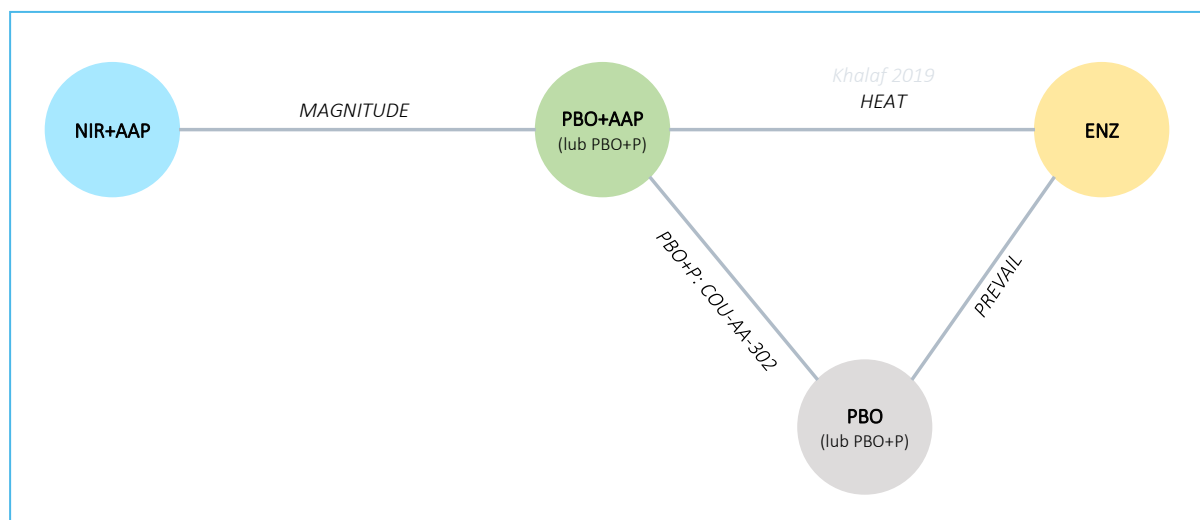
Tabela 147. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	33	212	15,6%	26	211	12,3%
COU-AA-302	Ryan 2015	AAP	PBO	25	542	4,6%	17	540	3,1%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	7	84	8,3%	3	85	3,5%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	63	871	7,2%	19	844	2,3%

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie ≥ 3 stopnia, wynosił od 1% do 15%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia.

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 19,548 vs 20,365.

Tabela 148. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

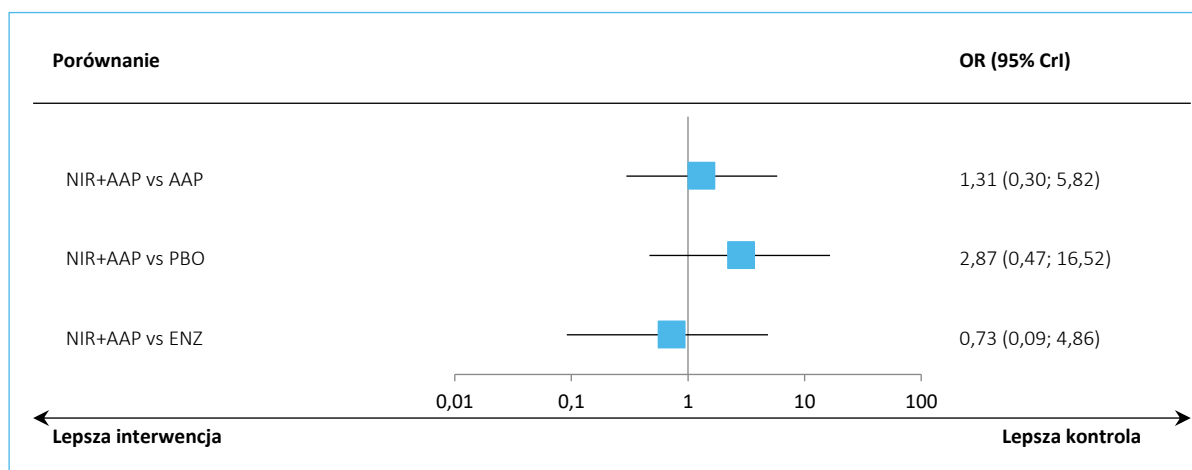
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 20,365	Model random DIC = 19,548
NIR+AAP vs AAP	1,32 (0,76; 2,31)	1,31 (0,30; 5,82)
NIR+AAP vs PBO	3,02 (1,51; 6,09)	2,87 (0,47; 16,52)
NIR+AAP vs ENZ	0,82 (0,36; 1,87)	0,73 (0,09; 4,86)

Wynik przeprowadzonego porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ nie był znamieny statystycznie, ale wskazywał na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), OR = 0,73 (95% CI: 0,09; 4,86).

W porównaniach NIR+AAP vs AAP oraz NIR+AAP vs PBO nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo. Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO		AAP		NIR+AAP		ENZ	
0,46 (0,18; 1,26)							
0,35 (0,06; 2,14)		0,76 (0,17; 3,38)					
0,25 (0,07; 0,82)		0,54 (0,14; 1,89)		0,71 (0,09; 4,86)			
SUCRA							
94,7%		53,3%		35,5%			16,5%

6.6.1.7.1 Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2)

W badaniu *MAGNITUDE* bezpieczeństwo oceniano w całej populacji (kohorta HRR+), wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w publikacji *Chi 2023a*. Podano, że profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupie BRCA1/2 był podobny do całej populacji ocenianej w badaniu, a punktem końcowym, dla którego zaobserwowano różnicę w podgrupie BRCA1/2 było ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego ≥ 3 stopnia. W związku z tym, przeprowadzono porównanie, w którym ze strony ocenianej interwencji uwzględniono wyniki badania *MAGNITUDE* w podgrupie BRCA1/2 a ze strony komparatorów dostępne dane pochodzące z badań uwzględnionych w wariancie podstawowym analizy bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów).

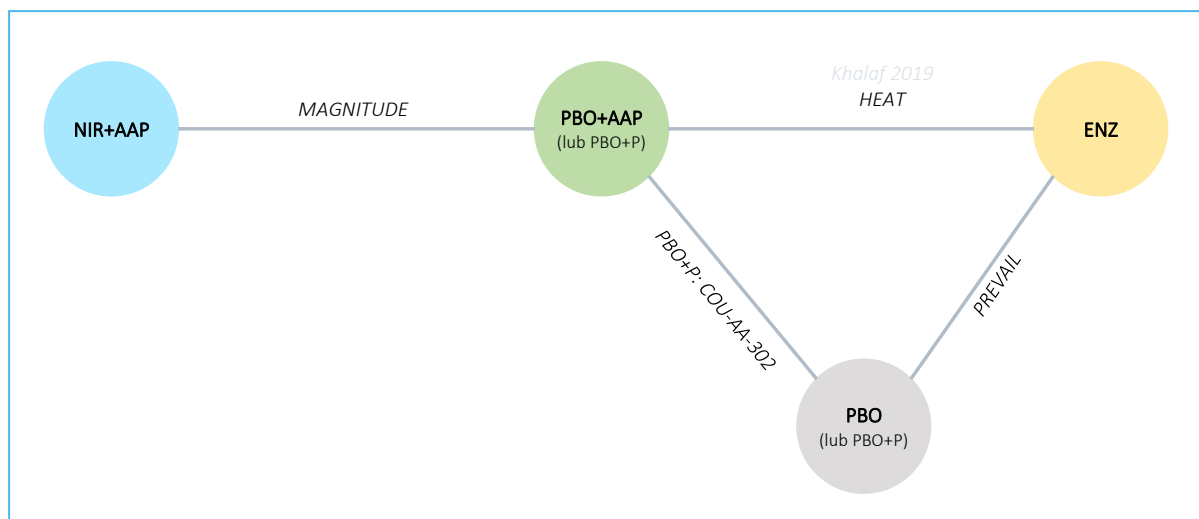
Tabela 150. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	15	113	13,3%	17	112	15,2%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	25	542	4,6%	17	540	3,1%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	7	84	8,3%	3	85	3,5%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	63	871	7,2%	19	844	2,3%

W badaniu *MAGNITUDE* w podgrupie BRCA1/2 wystąpienie nadciśnienia ≥ 3 stopnia odnotowano u 13,3% pacjentów w grupie NIR+AAP oraz u 15,2% pacjentów w grupie PBO+AAP. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu odsetek pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie ≥ 3 stopnia, wynosił od 2% do 8%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia.

Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 14,124 vs 14,986.

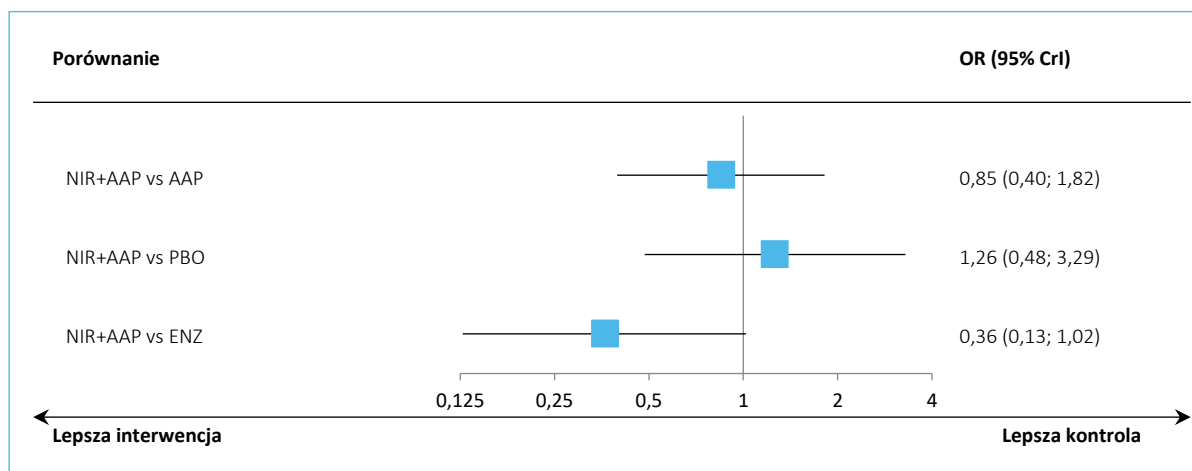
Tabela 151. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,124	Model random DIC = 14,986
NIR+AAP vs AAP	0,85 (0,40; 1,82)	0,85 (0,20; 3,70)
NIR+AAP vs PBO	1,26 (0,48; 3,29)	1,24 (0,18; 8,21)
NIR+AAP vs ENZ	0,36 (0,13; 1,02)	0,35 (0,05; 2,49)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ), wynik liczbowy wskazywał na rzadsze występowanie nadciśnienia ≥ 3 stopnia podczas stosowania NIR+AAP, OR = 0,36 (95% CI: 0,13; 1,02).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 68. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 152. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO			
0,79 (0,30; 2,06)	NIR+AAP		
0,67 (0,37; 1,20)	0,85 (0,40; 1,82)	AAP	
0,29 (0,17; 0,47)	0,36 (0,13; 1,02)	0,43 (0,21; 0,86)	ENZ
SUCRA			
86,4%	65,0%	47,4%	1,2%

6.6.1.8 Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)

Hipokaliemia jako znany skutek uboczny stosowania AAP, należała do AEs szczególnego zainteresowania w badaniu *MAGNITUDE* oraz w badaniu *COU-AA-302*. Odpowiednie dane przedstawiono także dla badania *HEAT*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

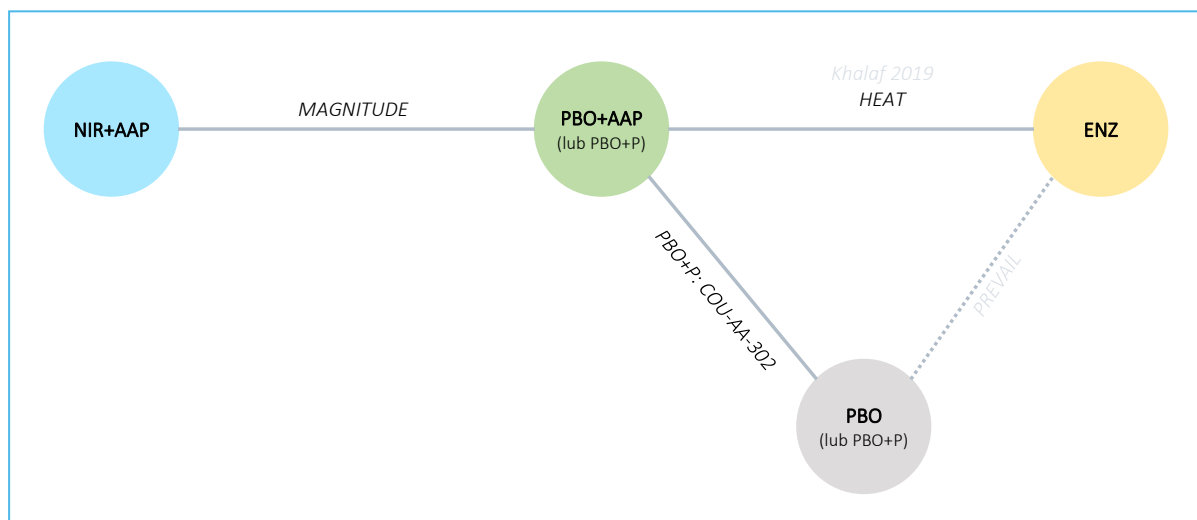
Tabela 153. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	29	212	13,7%	21	211	10,0%
COU-AA-302	Ryan 2015	AAP	PBO	101	542	18,6%	69	540	12,8%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	3	84	3,6%	17	85	20,0%

Częstość występowania hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia, różniła się pomiędzy badaniami i wynosiła od poniżej 4% do 20% w poszczególnych grupach pacjentów. Najmniej zdarzeń odnotowano jednak w grupie pacjentów leczonych ENZ, a hipokaliemia nie należy typowych skutków ubocznych stosowania tego leku. Większe odsetki występowania hipokaliemii obserwowano u pacjentów otrzymujących AAP, co jest zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tych leków.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC (12,146 vs 12,153) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

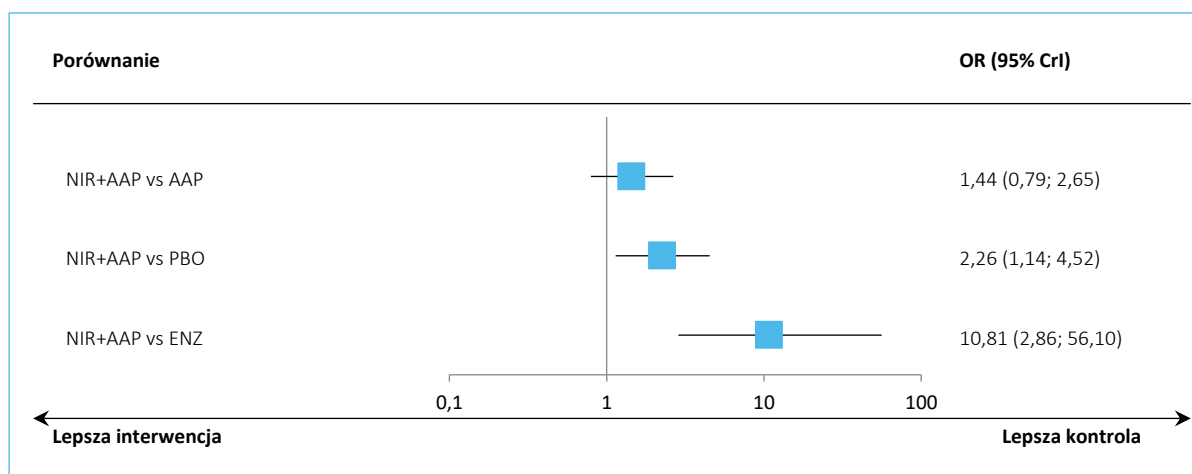
Tabela 154. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,146	Model random DIC = 12,153
NIR+AAP vs AAP	1,44 (0,79; 2,65)	1,45 (0,15; 14,38)
NIR+AAP vs PBO	2,26 (1,14; 4,52)	2,26 (0,09; 56,45)
NIR+AAP vs ENZ	10,81 (2,86; 56,10)	11,01 (0,38; 353,84)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

ENZ		PBO		AAP		NIR+AAP	
0,20 (0,04; 0,72)							
0,13 (0,03; 0,43)		0,64 (0,46; 0,89)					
0,09 (0,02; 0,35)		0,44 (0,22; 0,88)		0,69 (0,38; 1,26)			
SUCRA							
99,8%		66,4%		29,6%		4,2%	

6.6.1.9 Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby – podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (3/4 stopnia nasilenia)

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby wymieniono jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w badaniu *MAGNITUDE* oraz w ChPL dla Akeega. Ze strony badania *MAGNITUDE*, dla drugiej analizy *interim* podano częstość występowania podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (bez względu na stopień nasilenia oraz 3/4 stopnia nasilenia). W większości badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych hepatologicznych, jednak w poszczególnych badaniach uwzględniano różne definicje ocenianych zdarzeń. Ze względu na dostępność danych możliwe było porównanie częstości występowania podwyższonej aktywności ALT 3/4 stopnia nasilenia. Odpowiednie dane przedstawiono w badaniach *COU-AA-302* (AAP vs PBO) oraz *Khalaf 2019* (ENZ vs AAP).

Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA, porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).

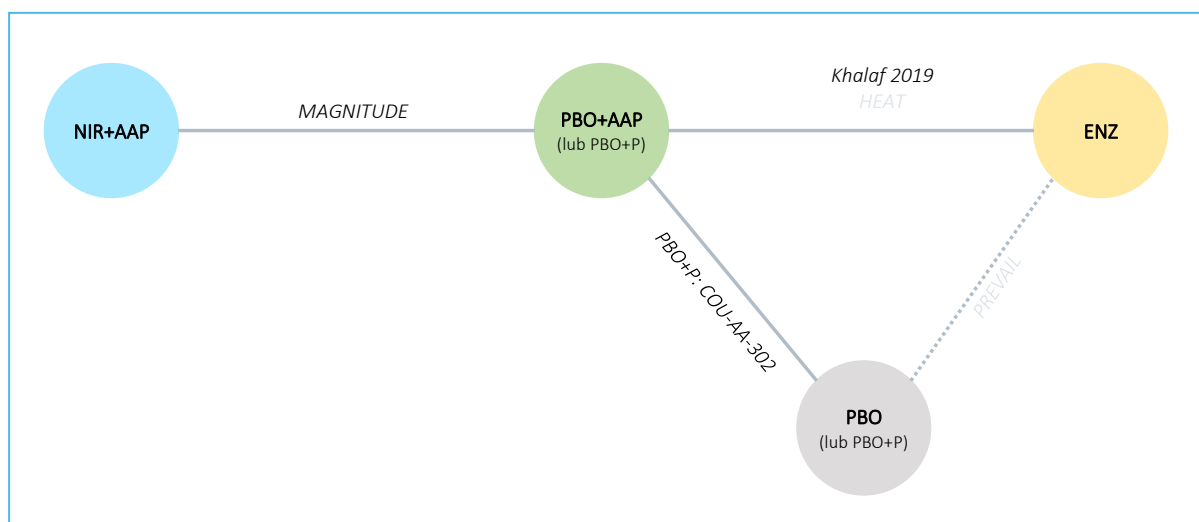
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	0	212	0,0%	10	211	4,7%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	32	542	5,9%	4	540	0,7%

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
<i>Khalaf 2019</i>	<i>Khalaf 2019</i>	ENZ	AAP	1	101	1,0%	6	101	5,9%

Zaburzenia czynności wątroby wyróżniono jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w badaniach *MAGNITUDE*, *COU-AA-302* oraz *Khalaf 2019*. Zdecydowana większość przypadków podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej odnotowanych w wymienionych badaniach była 1 lub 2 stopnia nasilenia. Częstość występowania zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia była ogółem niska i w poszczególnych grupach pacjentów wynosiła od 0% do 6%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia).

Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 157. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (wariant podstawowy).

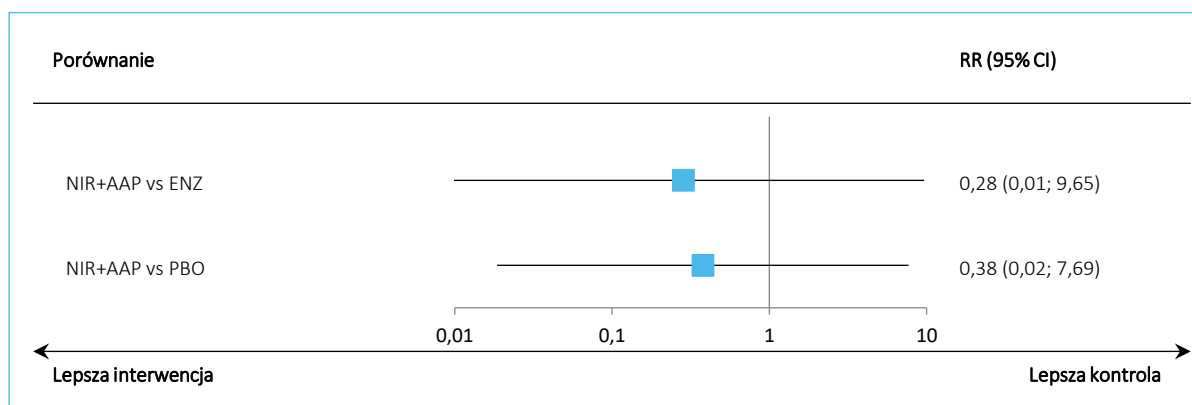
Porównanie	RR (95% CI); p
NIR+AAP vs ENZ	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	0,05 (0,00; 0,80), p = 0,0347

Porównanie	RR (95% CI); p
ENZ vs AAP (<i>Khalaf 2019</i>)	0,17 (0,02; 1,36), p = 0,0943
NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie)	0,28 (0,01; 9,65)
NIR+AAP vs PBO	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	0,05 (0,00; 0,80), p = 0,0347
PBO vs AAP (<i>COU-AA-302</i>)	0,13 (0,04; 0,35), p = 0,0001
NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)	0,38 (0,02; 7,69)

Wynik porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na zmniejszenie ryzyka występowania podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), OR = 0,28 (95% CI: 0,01; 9,65).

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).



6.6.1.10 Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)

Zmęczenie należało do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu *MAGNITUDE*, w związku z czym zaplanowano włączenie porównania oceniającego ryzyko jego występowania do analizy bezpieczeństwa. Odpowiednie dane odnaleziono także dla badań *HEAT* (ENZ vs AAP) oraz *PREVAIL* (ENZ vs PBO), co umożliwiło przeprowadzenie porównania. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

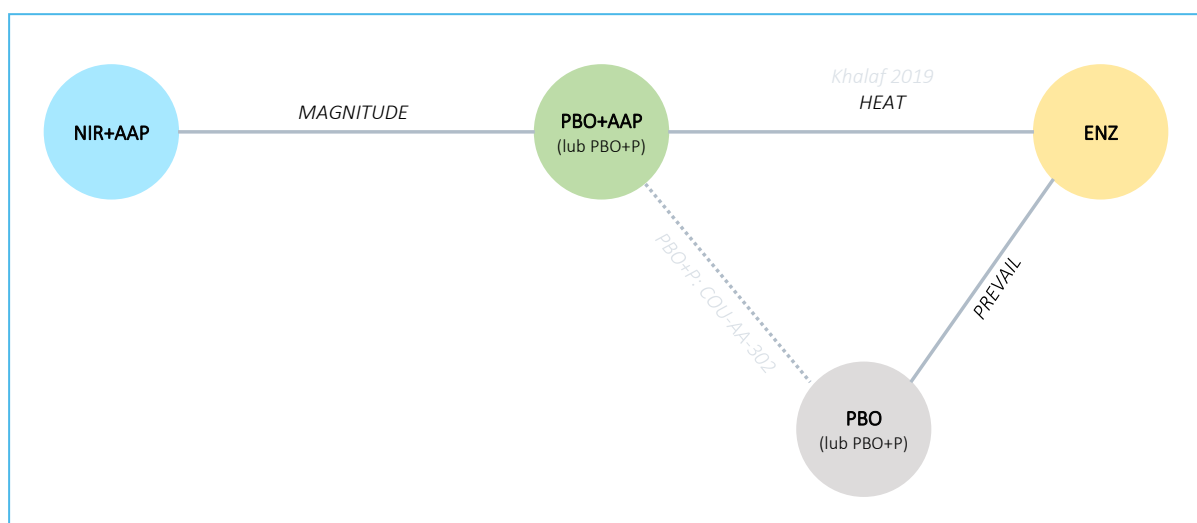
Tabela 158. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	63	212	29,7%	40	211	19,0%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	35	84	41,7%	20	85	23,5%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	312	871	35,8%	219	844	25,9%

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu zmęczenie należało do najczęściej raportowanych AEs, a częstość jego występowania wynosiła od 19% do 42% w poszczególnych grupach pacjentów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC (12,043 vs 12,052) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

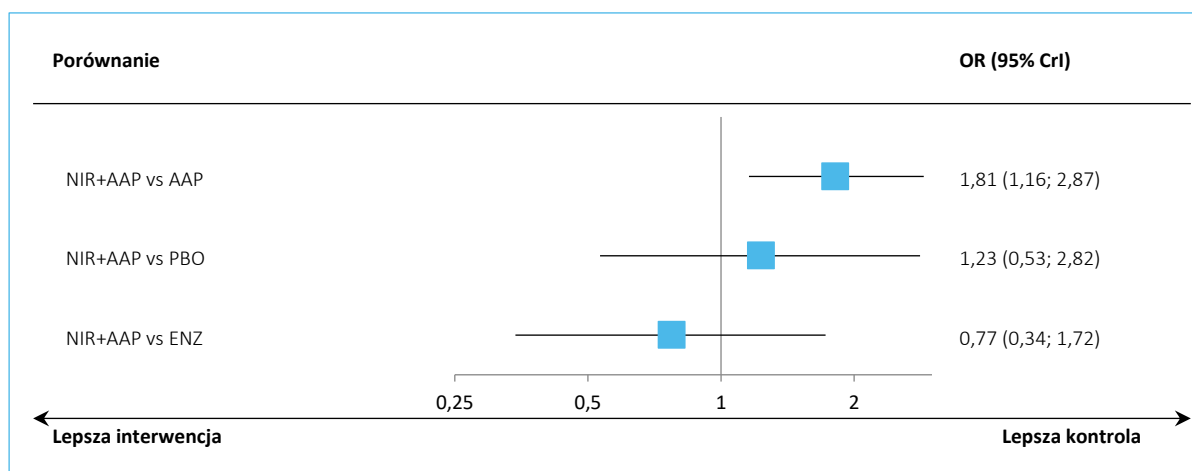
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,043	Model random DIC = 12,052
NIR+AAP vs AAP	1,81 (1,16; 2,87)	1,81 (0,60; 5,54)
NIR+AAP vs PBO	1,23 (0,53; 2,82)	1,23 (0,18; 8,66)
NIR+AAP vs ENZ	0,77 (0,34; 1,72)	0,77 (0,15; 3,99)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania zmęczenia bez względu na stopień nasilenia pomiędzy analizowanymi interwencjami, OR = 0,77 (95% CI: 0,34; 1,72).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 160. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

AAP		PBO		NIR+AAP		ENZ	
0,68 (0,33; 1,36)		0,81 (0,35; 1,88)		0,77 (0,34; 1,72)			
0,55 (0,35; 0,86)							
0,43 (0,22; 0,82)		0,63 (0,51; 0,77)					
SUCRA							
95,1%		60,9%		35,0%		9,0%	

6.6.1.11 Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)

Zaparcia należały do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*, w związku z tym zaplanowano porównanie częstości ich występowania w ramach analizy bezpieczeństwa. Odpowiednie dane przedstawiono także dla badań *HEAT* (ENZ vs AAP) oraz *PREVAIL* (ENZ vs PBO), co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

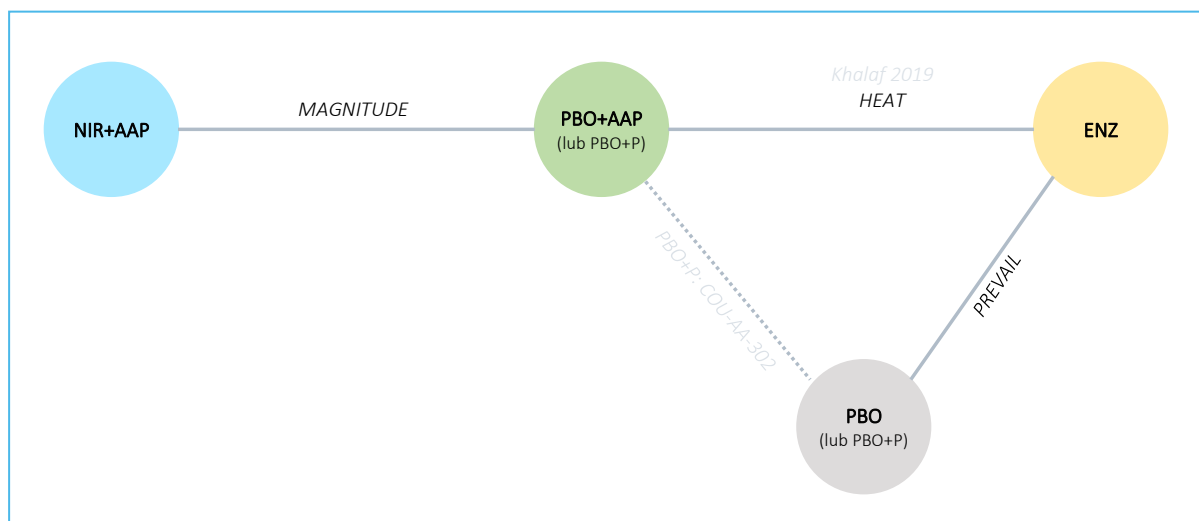
Tabela 161. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	70	212	33,0%	33	211	15,6%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	5	84	6,0%	8	85	9,4%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	202	871	23,2%	146	844	17,3%

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których raportowano występowanie zparć wynosił od 6% do 33%. Zdecydowana większość odnotowanych zdarzeń była 1 lub 2 stopnia nasilenia.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zparć (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na nieco mniejszą wartość parametru DIC (12,127 vs 12,153) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

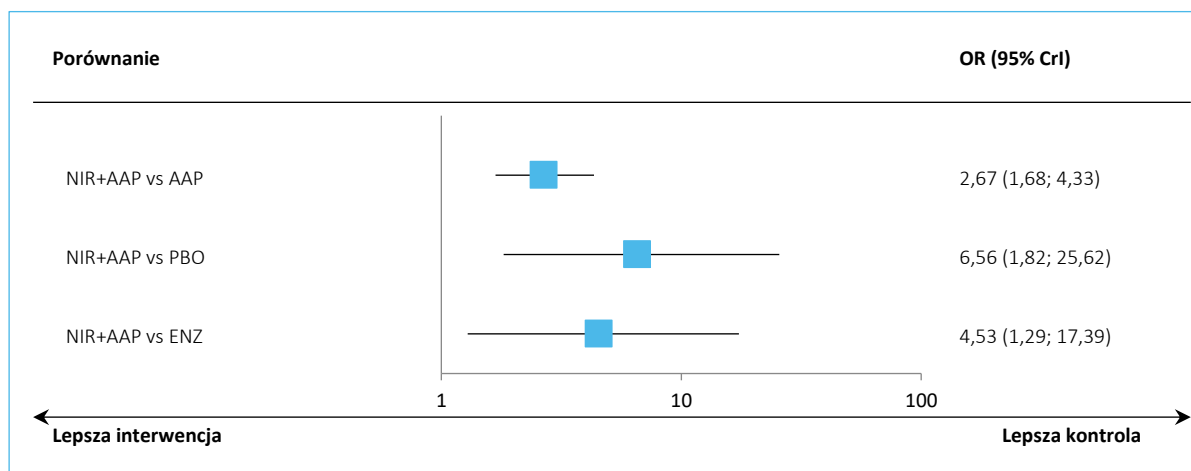
Tabela 162. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,127	Model random DIC = 12,153
NIR+AAP vs AAP	2,67 (1,68; 4,33)	2,68 (0,74; 9,64)
NIR+AAP vs PBO	6,56 (1,82; 25,62)	6,57 (0,59; 74,32)
NIR+AAP vs ENZ	4,53 (1,29; 17,39)	4,54 (0,57; 37,29)

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne, 4,5 razy większe ryzyko występowania zaparć bez względu na stopień nasilenia występujące podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (ENZ).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zapań (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zapań (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).

PBO			
0,69 (0,55; 0,88)	ENZ		
0,40 (0,11; 1,34)	0,58 (0,17; 1,89)	AAP	
0,15 (0,04; 0,55)	0,22 (0,06; 0,78)	0,37 (0,23; 0,59)	NIR+AAP
SUCRA			
97,5%	60,1%	42,0%	0,4%

6.6.1.12 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku wg klucza przedstawionego pod tabelą.

Tabela 164. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego (wariant podstawowy).

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
OR (95% CrI)			

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
AEs ogółem	1,03 (1,00; 1,06)	1,01 (0,98; 1,05)	1,06 (1,03; 1,09)
SAEs	2,01 (1,35; 3,01)	2,18 (1,31; 3,63)	3,31 (2,07; 5,31)
AEs ≥3 stopnia	2,73 (1,82; 4,13)	2,52 (1,10; 5,80)	3,54 (1,51; 8,34)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	3,22 (1,72; 6,37)	4,50 (2,01; 10,41)	4,52 (2,18; 9,77)
Zgony z powodu AEs	2,36 (1,11; 5,38)	2,95 (0,97; 9,35)	3,89 (1,42; 11,19)
Nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)	1,73 (1,12; 2,68)	0,82 (0,44; 1,52)	3,31 (1,96; 5,63)
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia	1,31 (0,30; 5,82)	0,73 (0,09; 4,86)	2,87 (0,47; 16,52)
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	1,44 (0,79; 2,65)	10,81 (2,86; 56,10)	2,26 (1,14; 4,52)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alani- nowej [^]	0,05 (0,00; 0,80)	0,28 (0,01; 9,65)	0,38 (0,02; 7,69)
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	1,81 (1,16; 2,87)	0,77 (0,34; 1,72)	1,23 (0,53; 2,82)
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	2,67 (1,68; 4,33)	4,53 (1,29; 17,39)	6,56 (1,82; 25,62)

[^] porównanie pośrednie wykonane metodą Buchera

Legenda:

NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy	NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Tabela 165. Porównanie ryzyka występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs wybrane kompara- tory (podgrupa BRCA1/2, wariant podstawowy) .

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
OR (95% CrI)			
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia	0,85 (0,40; 1,82)	0,36 (0,13; 1,02)	1,26 (0,48; 3,29)

6.6.2 Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

6.6.2.1 AEs ogółem

W badaniu *MAGNITUDE* oceniano częstość występowania TEAEs (z ang. *treatment-emergent adverse events*), czyli wszystkich niekorzystnych zdarzeń odnotowanych u pacjenta w czasie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po ostatniej dawce. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w prawie wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa, w tym w badaniach uwzględnionych jedynie w analizie wrażliwości I – *COU-AA-302 Asia* oraz *PREVAIL Asia*.

Ze względu na ogólnie bardzo duże liczby zdarzeń lub odnotowanie 100% zdarzeń w niektóry^oych grupach i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA, porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

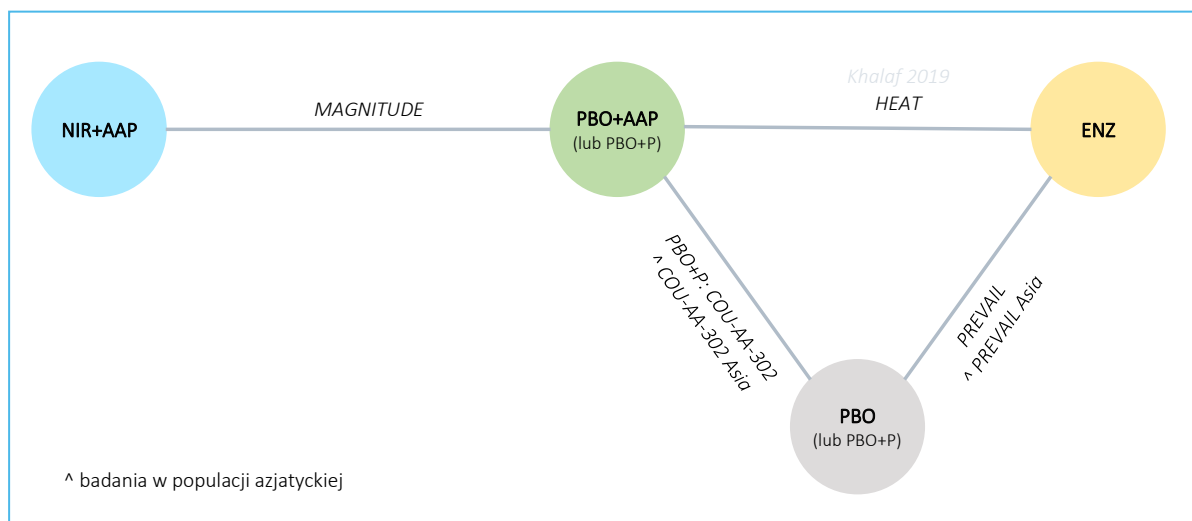
Tabela 166. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	212	212	100,0%	205	211	97,2%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	541	542	99,8%	524	540	97,0%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	103	157	65,6%	114	156	73,1%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	77	84	91,7%	77	85	90,6%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	167	198	84,3%	153	190	80,5%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	849	871	97,5%	788	844	93,4%

Częstość występowania AEs ogółem była różna w badaniach włączonych do porównania pośredniego, wynosiła od 65% do ponad 99%. Większość odnotowanych zdarzeń była 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że odmienne czasy leczenia i obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach oraz lokalne różnice w raportowaniu AEs mogą przyczyniać się do zaobserwowanych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ogółem.

Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

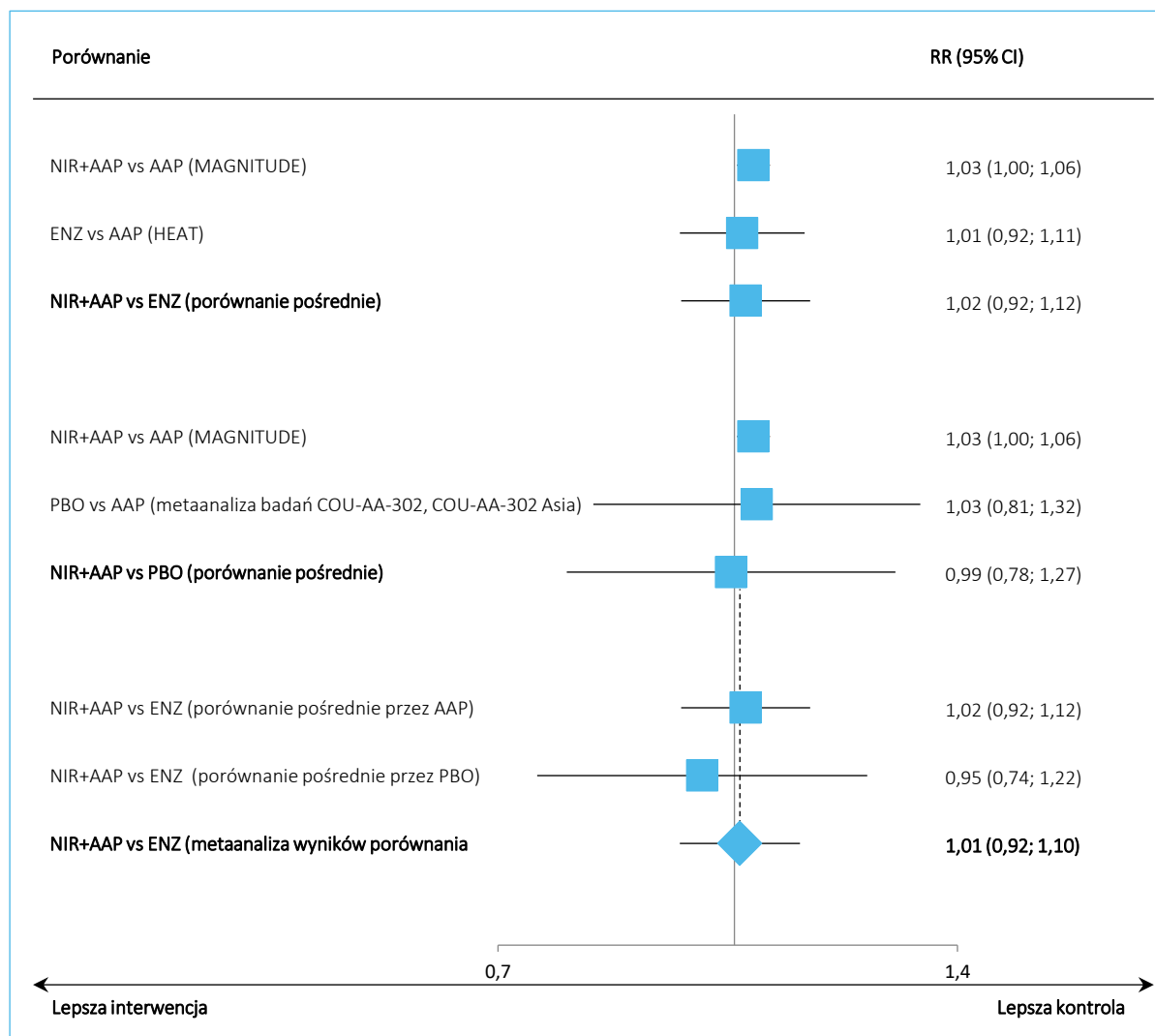
Tabela 167. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	RR (95% CI); p
NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie)	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	1,03 (1,00; 1,06); p = 0,0229; NNH = 36 (20; 231)
ENZ vs AAP (<i>HEAT</i>)	1,01 (0,92; 1,11); p = 0,8053
<u>NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie)</u>	1,02 (0,92; 1,12); NS
NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)	
NIR+AAP vs AAP (<i>MAGNITUDE</i>)	1,03 (1,00; 1,06); p = 0,0229; NNH = 36 (20; 231)
PBO vs AAP (metaanaliza badań <i>COU-AA-302, COU-AA-302 Asia</i>)	1,03 (0,81; 1,32); p = 0,7882
<u>NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)</u>	0,99 (0,78; 1,27); NS
NIR+AAP vs ENZ (metaanaliza)	
NIR+AAP vs PBO (porównanie pośrednie)	0,99 (0,78; 1,27); NS
ENZ vs PBO (metaanaliza badań <i>PREVAIL, PREVAIL Asia</i>)	1,04 (1,02; 1,07); p = 0,0002; NNH = 25 (17; 53)
<u>NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie przez PBO)</u>	0,95 (0,74; 1,22); NS
<u>NIR+AAP vs ENZ (porównanie pośrednie przez AAP)</u>	1,02 (0,92; 1,12); NS
<u>NIR+AAP vs ENZ (metaanaliza wyników porównania pośredniego)</u>	1,01 (0,92; 1,10); p = 0,8581

W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic ryzyka występowania AEs ogółem podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z ENZ; RR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,10); p = 0,8581.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* dodatkowo podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 168. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO	ENZ
0,47 (0,06; 3,13)	

PBO		AAP		NIR+AAP	
0,41 (0,05; 2,78)	0,89 (0,08; 8,24)				
0,03 (0,00; 1,99)	0,06 (0,00; 5,07)	0,07 (0,00; 3,15)			
SUCRA					
87,1%		53,8%		7,6%	

6.6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

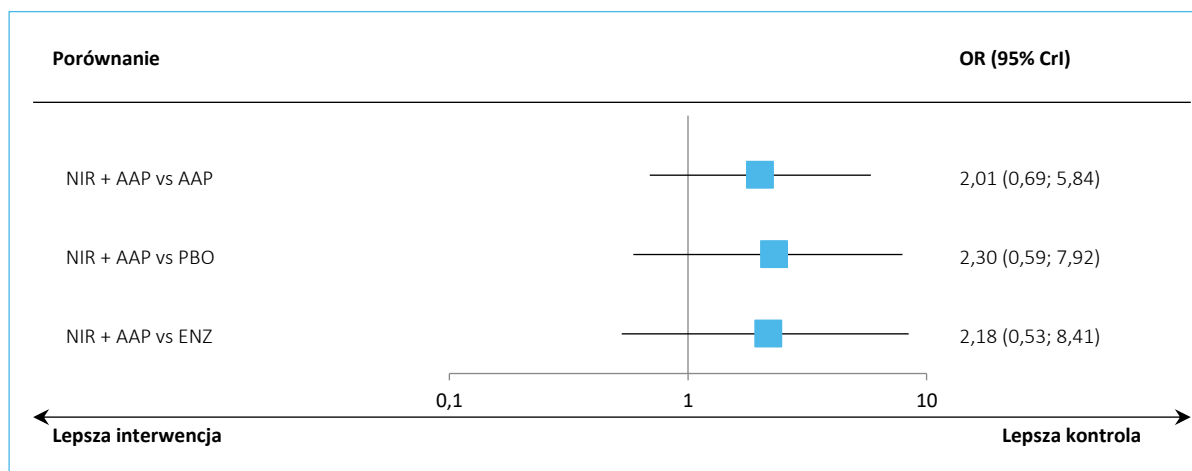
W badaniu *MAGNITUDE* przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdefiniowanych jako jakiegokolwiek niekorzystne zdarzenie prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia aktualnego pobytu w szpitalu, powodujące przetrwałą lub istotną niesprawność, będące defektem wrodzonym, będące podejrzaną transmisją jakiegokolwiek czynnika infekcyjnego lub będące istotne medycznie z innego powodu. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń opisanych jako SAEs przedstawiono w większości badań uwzględnionych w analizie (z wyjątkiem *Khalaf 2019*). Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 169. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	100	212	47,2%	65	211	30,8%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	208	542	38,4%	148	540	27,4%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	6	157	3,8%	11	156	7,1%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	7	84	8,3%	7	85	8,2%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	34	198	17,2%	47	190	24,7%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	314	871	36,1%	229	844	27,1%

Odsetki pacjentów, u których raportowano występowanie SAEs wynosiła od około 4% do 38% w poszczególnych badaniach. Podobnie jak w przypadku AEs ogółem, należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ lokalnych różnic w raportowaniu AEs oraz różnic w czasie leczenia i obserwacji pacjentów pomiędzy badaniami na uzyskane wyniki.

Wykres 80. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 171. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,95 (0,49; 1,93)	ENZ		
0,89 (0,44; 1,94)	0,93 (0,39; 2,30)	AAP	
0,44 (0,13; 1,69)	0,46 (0,12; 1,90)	0,50 (0,17; 1,45)	NIR+AAP
SUCRA			
70,4%	62,6%	56,5%	10,6%

6.6.2.3 AEs ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia przedstawiono dla następujących badań: *MAGNITUDE*, *HEAT*, *PREVAIL* oraz *PREVAIL Asia*. Odpowiednich danych, pozwalających na porównanie pośrednie nie przedstawiono w badaniu *Khalaf 2019*, a w badaniach *COU-AA-302* oraz *COU-AA-302 Asia* podano jedynie częstość występowania zdarzeń 3/4 stopnia, co uniemożliwiło włączenie danych do porównania. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

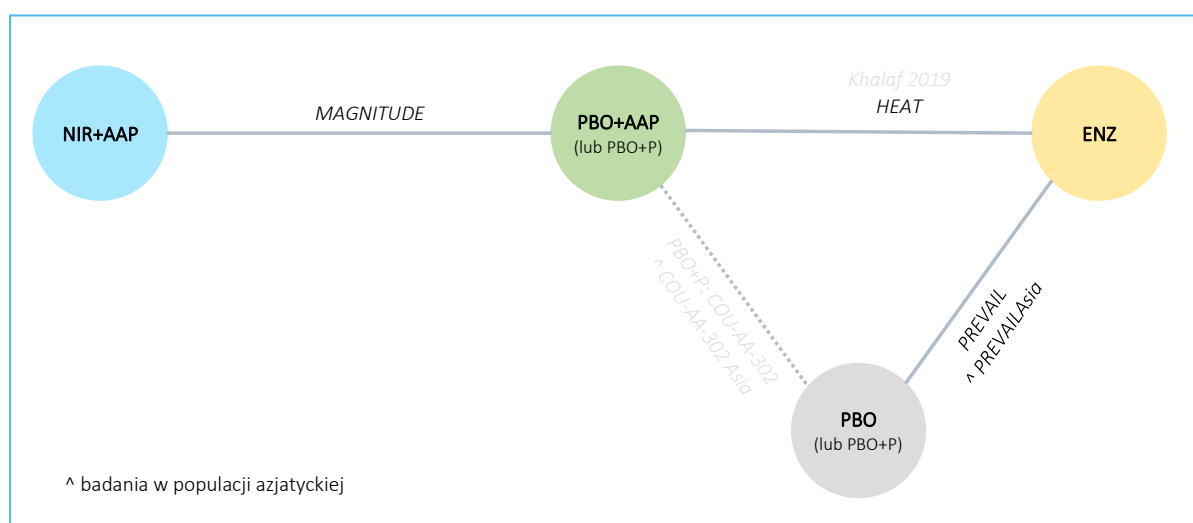
Tabela 172. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP	AAP	157	212	74,1%	108	211	51,2%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	20	84	23,8%	19	85	22,4%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	398	871	45,7%	316	844	37,4%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	49	198	24,7%	56	190	29,5%

Odsetki pacjentów, u których raportowano występowanie AEs ≥ 3 stopnia wynosiła od 22% do 72% w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia.

Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (16,348 vs 19,512).

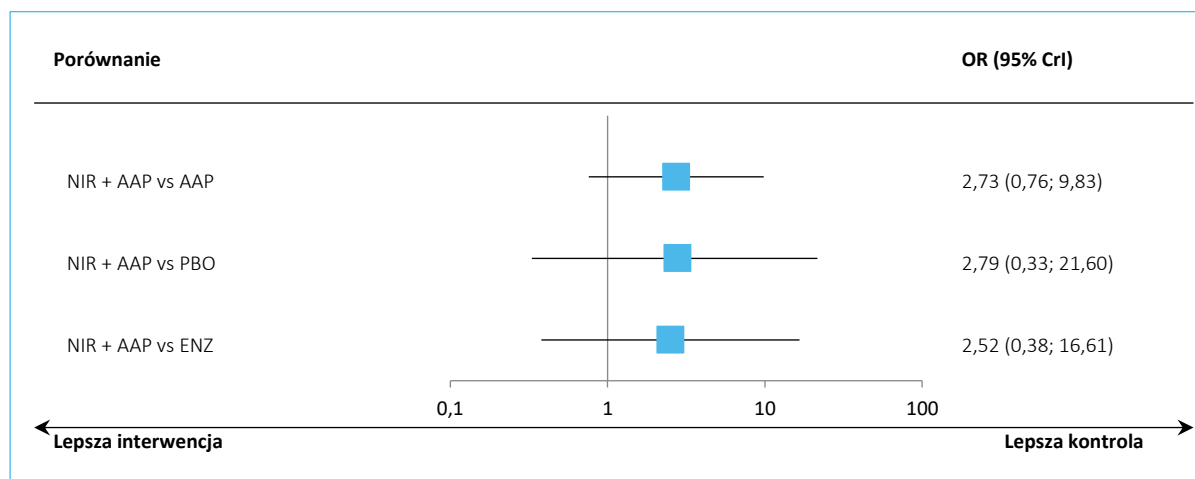
Tabela 173. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 19,512	Model random DIC = 16,348
NIR+AAP vs AAP	2,73 (1,82; 4,13)	2,73 (0,76; 9,83)
NIR+AAP vs PBO	3,24 (1,38; 7,58)	2,79 (0,33; 21,60)
NIR+AAP vs ENZ	2,52 (1,10; 5,79)	2,52 (0,38; 16,61)

Wynik przeprowadzonego porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ wskazywał na 2,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia podczas stosowania NIR+AAP, choć wynik nie osiągnął istotności statystycznej, OR = 2,52 (95% CI: 0,38; 16,61). Zbliżone wyniki uzyskano w porównaniach NIR+AAP z komparatorami (AAP, PBO).

Wyniki uzyskane w modelu *random* dodatkowo podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO		AAP		ENZ		NIR+AAP	
0,99 (0,20; 5,31)							
0,91 (0,38; 2,30)		0,92 (0,23; 3,70)					
0,36 (0,05; 3,03)		0,37 (0,10; 1,32)		0,40 (0,06; 2,64)			
SUCRA							
66,8%		66,4%		56,1%			10,7%

6.6.2.4 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane dotyczące częstości zakończenia leczenia ocenianego w badaniu z powodu wystąpienia AEs przedstawiono dla badań *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *Khalaf 2019* i *PREVAIL*, a także dla badań uwzględnionych jedynie w analizie wrażliwości I – *PREVAIL Asia* oraz *COU-AA-302*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

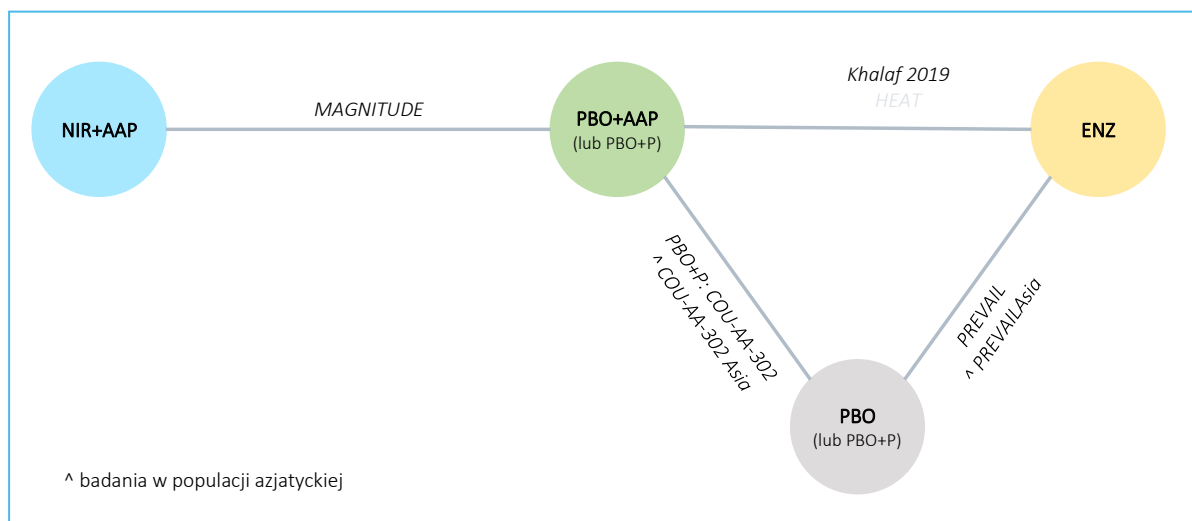
Tabela 175. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023b</i>	NIR+AAP	AAP	39	212	18,4%	14	211	6,6%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	69	542	12,7%	52	540	9,6%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	5	157	3,2%	8	156	5,1%
<i>Khalaf 2019</i>	<i>Khalaf 2019</i>	ENZ	AAP	5	101	5,0%	8	101	7,9%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	26	198	13,1%	34	190	17,9%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	54	871	6,2%	51	844	6,0%

W poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego, odsetki pacjentów, którzy zakończyli leczenie oceniane w badaniu z powodu AEs wynosiły od 3% do 18%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (21,258 vs 22,215).

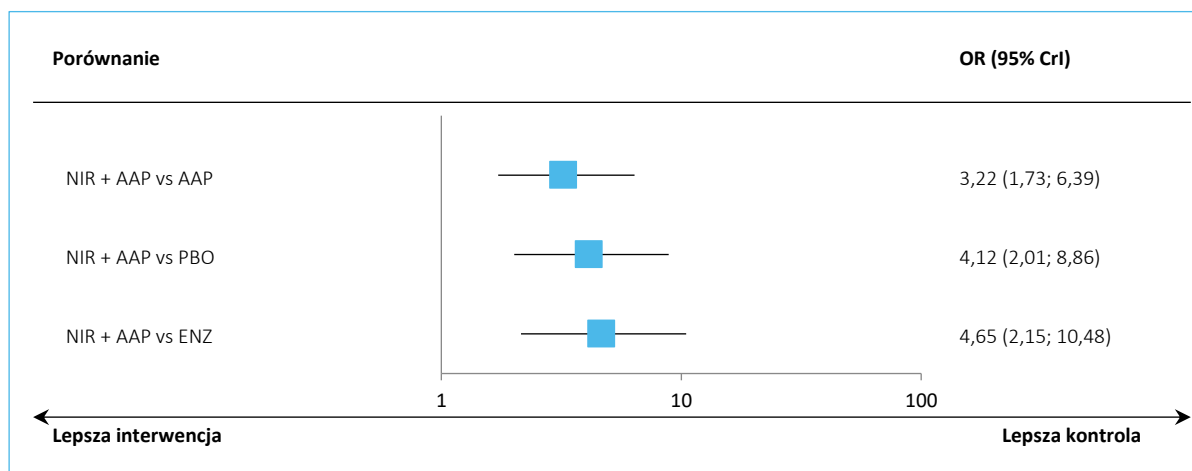
Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 21,258	Model random DIC = 22,215
NIR+AAP vs AAP	3,22 (1,73; 6,39)	3,24 (1,02; 10,46)
NIR+AAP vs PBO	4,12 (2,01; 8,86)	3,87 (0,89; 14,38)
NIR+AAP vs ENZ	4,65 (2,15; 10,48)	4,58 (1,03; 19,53)

W przeprowadzonej analizie stwierdzono znamienne statystycznie, prawie 4,5 razy wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs występujące podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z ENZ: OR = 4,65 (95% CrI: 2,15; 10,48). Podobnie, w porównaniach NIR+AAP z komparatorami (AAP, PBO) odnotowano istotnie częstsze występowanie zakończenia leczenia z powodu AEs podczas stosowania ocenianej interwencji.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

ENZ		PBO		AAP		NIR+AAP	
0,89 (0,65; 1,21)							
0,70 (0,44; 1,09)		0,78 (0,55; 1,10)					
0,21 (0,10; 0,47)		0,24 (0,11; 0,50)		0,31 (0,16; 0,58)			
SUCRA							
90,5%		71,6%		37,9%			0,0%

6.6.2.5 Zgony z powodu AEs

W badaniu *MAGNITUDE* podano częstość występowania zgonów z powodu AEs odnotowanych w okresie 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, nie uwzględniono zgonów występujących po ponad 30 dniach od przyjęcia ostatniej dawki ani zgonów spowodowanych progresją choroby. W porównaniu uwzględniono badania, w których przedstawiono odpowiednie dane: *COU-AA-302*, *PREVAIL*, w tym badania włączone do analizy wrażliwości I: *COU-AA-302 Asia* i *PREVAIL Asia* (opisane jako częstość

występowania SAEs prowadzących do zgonu). Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

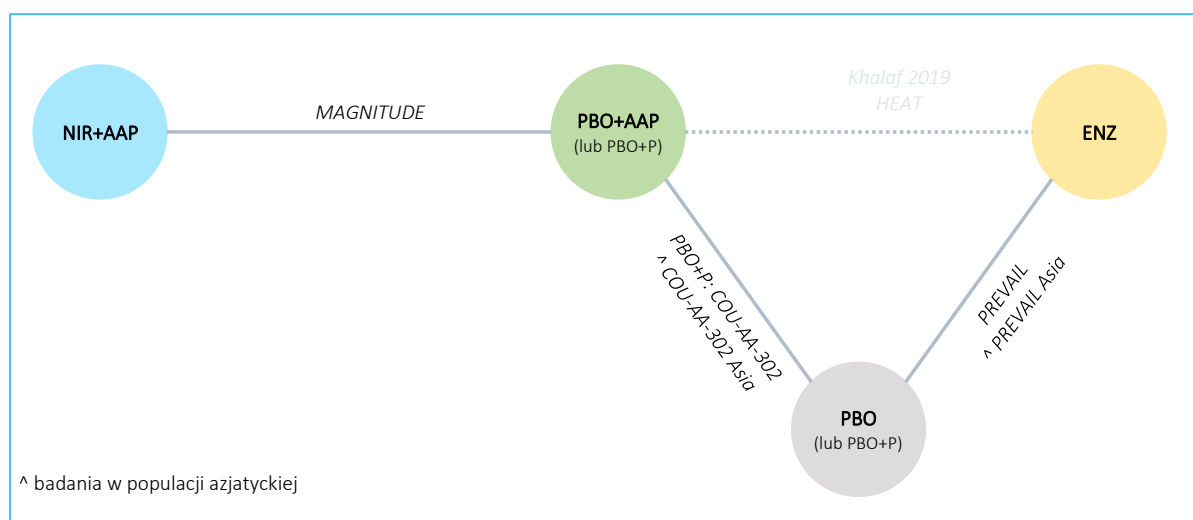
Tabela 178. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023b	NIR+AAP	AAP	22	212	13,7%	10	211	4,7%
COU-AA-302	Ryan 2015	AAP	PBO	24	542	4,4%	15	540	2,8%
COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP	PBO	4	157	2,5%	6	156	3,8%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	7	198	3,5%	6	190	3,2%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	43	871	4,9%	32	844	3,8%

W badaniach włączonych do porównania pośredniego częstość występowania zgonów z powodu AEs wynosiła od poniżej 3% do 9% w poszczególnych grupach pacjentów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zgonów z powodu AEs.

Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (17,750 vs 18,424).

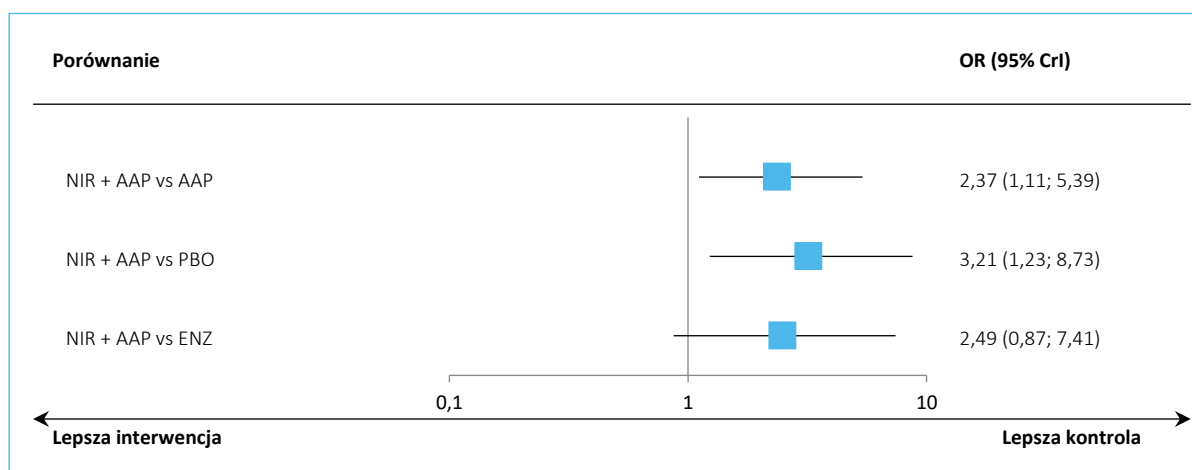
Tabela 179. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	<u>DIC = 17,750</u>	<u>DIC = 18,424</u>
NIR+AAP vs AAP	2,37 (1,11; 5,39)	2,38 (0,75; 7,82)
NIR+AAP vs PBO	3,21 (1,23; 8,73)	3,00 (0,66; 12,49)
NIR+AAP vs ENZ	2,49 (0,87; 7,41)	2,37 (0,42; 12,13)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania zgonu z powodu AEs, OR = 2,49 (95% CI: 0,87; 7,41).

Wyniki uzyskane dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO		
0,78 (0,50; 1,19)	ENZ	
0,74 (0,41; 1,32)	0,95 (0,46; 1,96)	AAP

PBO		NIR+AAP	
0,31 (0,11; 0,81)	0,40 (0,13; 1,15)	0,42 (0,19; 0,90)	
SUCRA			
90,4%	54,4%	53,1%	2,2%

6.6.2.6 Nadciśnienie tętnicze (bez względu na stopień nasilenia)

Nadciśnienie tętnicze należało do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*, zostało także opisane jako AESI dla produktu Akeega, w związku z tym zaplanowano jego włączenie do analizy bezpieczeństwa. Nadciśnienie należało do AEs szczególnego zainteresowania również w badaniach *COU-AA-302*, *PREVAIL Asia* oraz *COU-AA-302 Asia*. Dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia, bez względu na stopień nasilenia, przedstawiono również dla badań *HEAT* oraz *PREVAIL*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 181. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

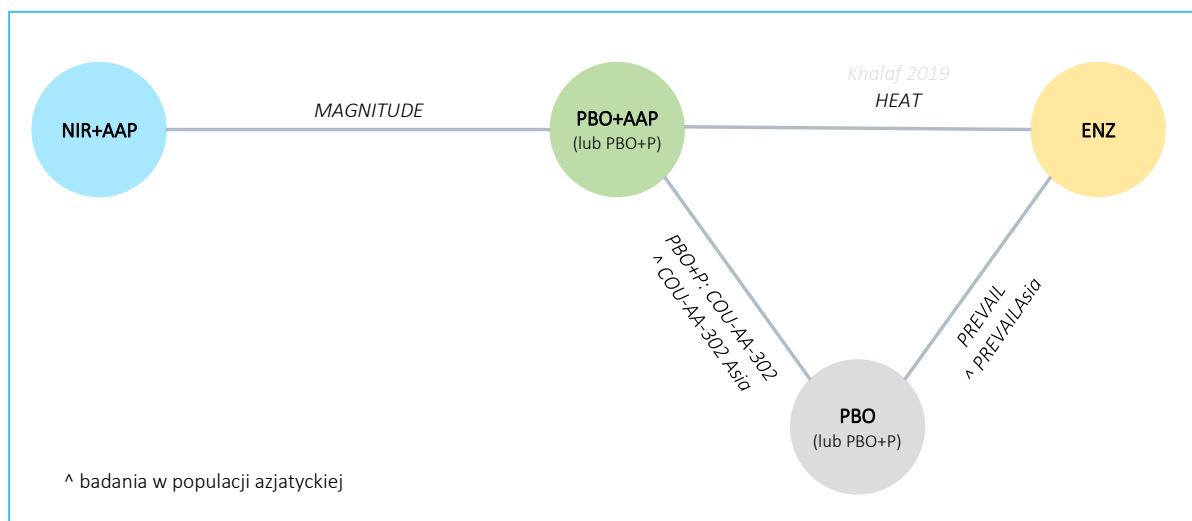
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	70	212	33,0%	47	211	22,3%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	129	542	23,8%	74	540	13,7%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	23	157	14,6%	22	156	14,1%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	18	84	21,4%	8	85	9,4%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	16	198	8,1%	2	190	1,1%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	124	871	14,2%	35	844	4,1%

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze wynosił od 4% do 33%. W każdym z nich nadciśnienie należało do najczęściej raportowanych AEs (bez względu na stopień nasilenia).

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP

vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (22,288 vs 22,677).

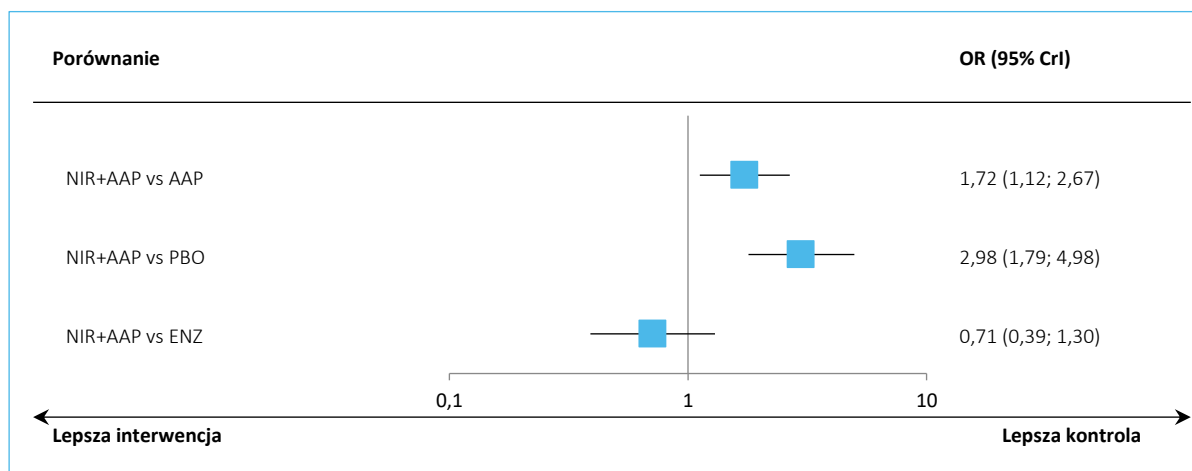
Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 22,288	Model random DIC = 22,677
NIR+AAP vs AAP	1,72 (1,12; 2,67)	1,73 (0,40; 7,45)
NIR+AAP vs PBO	2,98 (1,79; 4,98)	2,80 (0,48; 15,28)
NIR+AAP vs ENZ	0,71 (0,39; 1,30)	0,63 (0,09; 3,37)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku rozwoju nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia) pomiędzy analizowanymi interwencjami, OR = 0,71 (95% CI: 0,39; 1,30).

Wyniki uzyskane dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 183. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,58 (0,44; 0,76)	AAP		
0,34 (0,20; 0,56)	0,58 (0,37; 0,89)	NIR+AAP	
0,24 (0,17; 0,34)	0,41 (0,27; 0,62)	0,71 (0,39; 1,30)	ENZ
SUCRA			
100,0%	66,4%	29,1%	4,4%

6.6.2.7 Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia

Nadciśnienie należało do najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*. Dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia przedstawiono dla badań: *MAGNITUDE*, *COU-AA-302*, *HEAT*, *PREVAIL* oraz *PREVAIL Asia*. Z uwagi na brak odpowiednich danych, do porównania nie włączono badań *Khalaf 2019* oraz *COU-AA-302 Asia* (podano jedynie dane przedstawiające odsetek

pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie 3-4 stopnia). Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

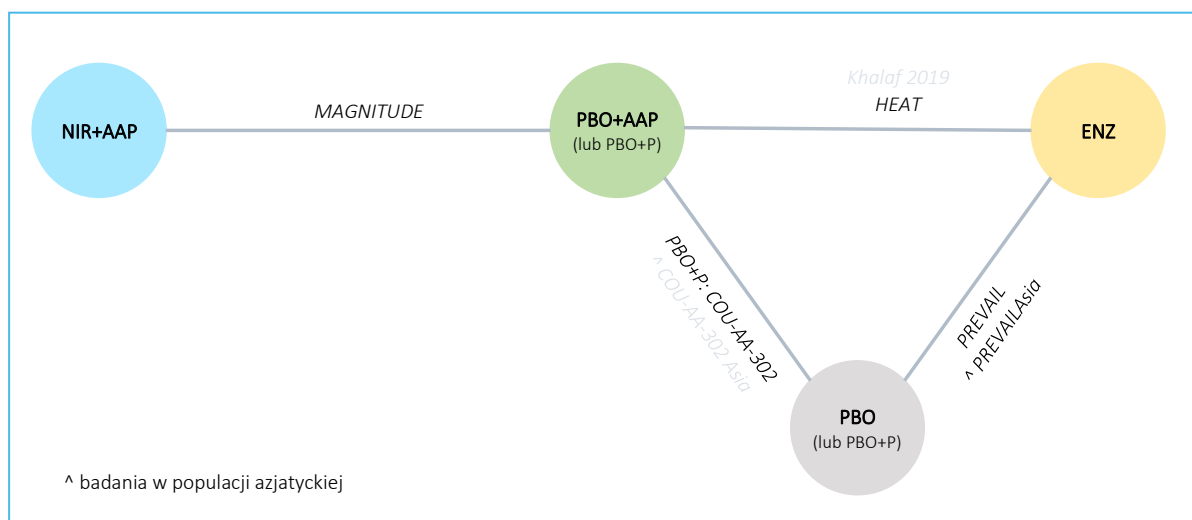
Tabela 184. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	33	212	15,6%	26	211	12,3%
COU-AA-302	Ryan 2015	AAP	PBO	25	542	4,6%	17	540	3,1%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	7	84	8,3%	3	85	3,5%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	7	198	3,5%	0	190	0,0%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	63	871	7,2%	19	844	2,3%

Nadciśnienie tętnicze należało do najczęściej raportowanych AEs ≥ 3 stopnia w większości badań włączonych do porównania pośredniego. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie ≥ 3 stopnia wynosił od 0% do 15% w poszczególnych grupach pacjentów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia.

Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący

analizowane dane, z uwagi na niewiele większą wartość parametru DIC (19,577 vs 19,470) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

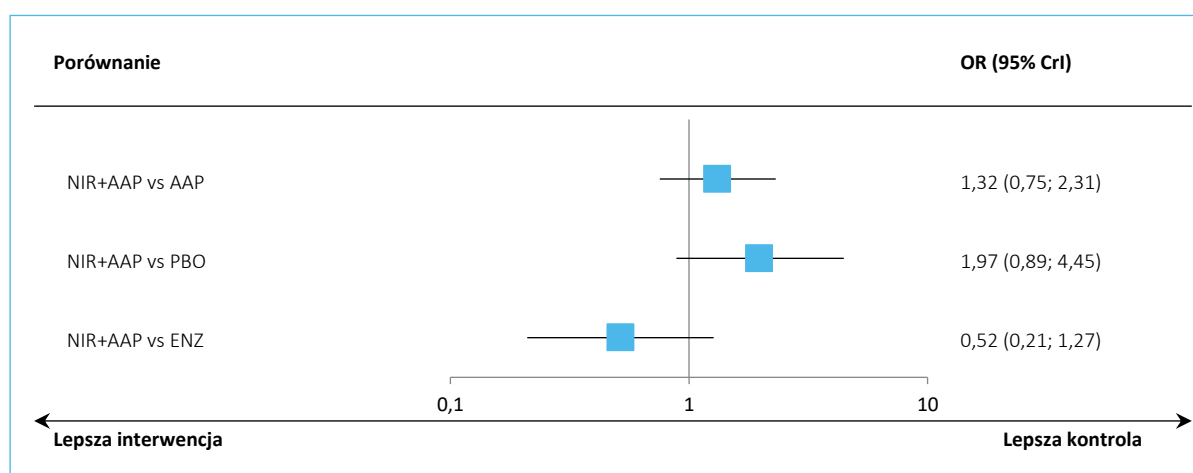
Tabela 185. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 19,577	Model random DIC = 19,470
NIR+AAP vs AAP	1,32 (0,75; 2,31)	1,31 (0,06; 28,41)
NIR+AAP vs PBO	1,97 (0,89; 4,45)	2,20 (0,06; 154,34)
NIR+AAP vs ENZ	0,52 (0,21; 1,27)	0,43 (0,01; 15,96)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia pomiędzy analizowanymi grupami. Wynik liczbowy wskazywał na prawie dwukrotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego podczas stosowania NIR+AAP, OR = 0,52 (95% CI: 0,21; 1,27).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO		AAP		NIR+AAP		ENZ	
0,67 (0,37; 1,19)							
0,51 (0,22; 1,13)		0,76 (0,43; 1,33)					
0,26 (0,16; 0,42)		0,39 (0,19; 0,79)		0,52 (0,21; 1,27)			
SUCRA							
95,6%		63,8%		38,0%			2,6%

6.6.2.7.1 Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu *MAGNITUDE* dla populacji ogólnej (kohorta HRR+) dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w publikacji *Chi 2023a*. Podano, że profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupie BRCA1/2 był zbliżony do populacji ogólnej badania, z wyjątkiem ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego ≥ 3 stopnia. W związku z tym, przeprowadzono porównanie, w którym ze strony ocenianej interwencji uwzględniono wyniki badania *MAGNITUDE* w podgrupie BRCA1/2 a ze strony komparatorów dostępne dane pochodzące z badań uwzględnionych w analizie wrażliwości. W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów).

Tabela 187. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

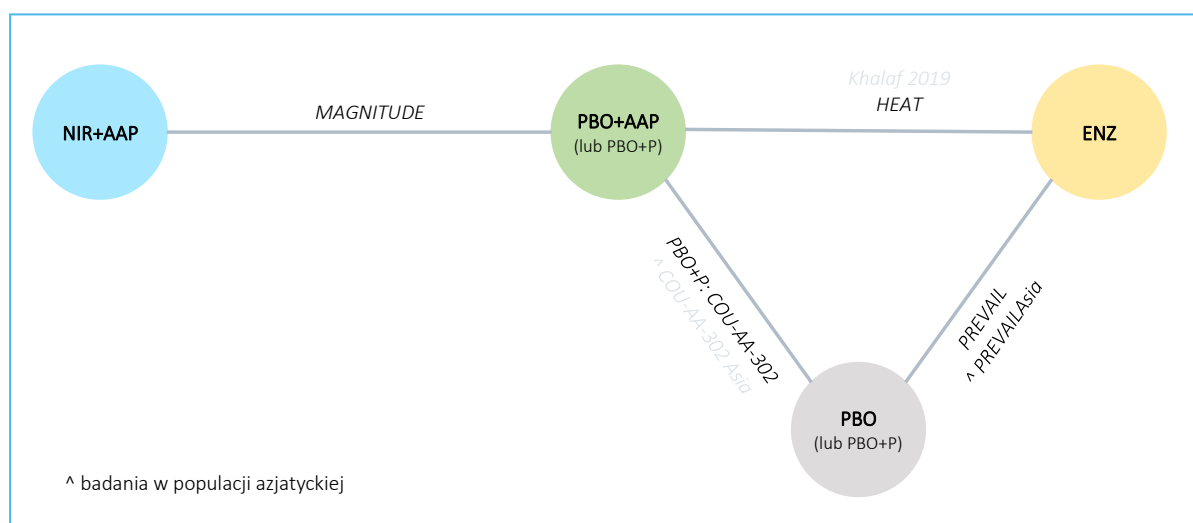
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	15	113	13,3%	17	112	15,2%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	25	542	4,6%	17	540	3,1%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	7	84	8,3%	3	85	3,5%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	7	198	3,5%	0	190	0,0%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	63	871	7,2%	19	844	2,3%

Nadciśnienie tętnicze należało do najczęściej raportowanych AEs ≥ 3 stopnia w większości badań włączonych do porównania pośredniego. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie ≥ 3 stopnia wynosił od 0% do 15% w poszczególnych grupach pacjentów. W podgrupie BRCA1/2 badania

MAGNITUDE wystąpienie nadciśnienia ≥ 3 stopnia odnotowano u 13,3% pacjentów w grupie interwencji (NIR+AAP) oraz u 15,2% pacjentów w grupie kontrolnej (PBO+AAP).

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia.

Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na niewiele większą wartość parametru DIC (19,585 vs 19,498) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

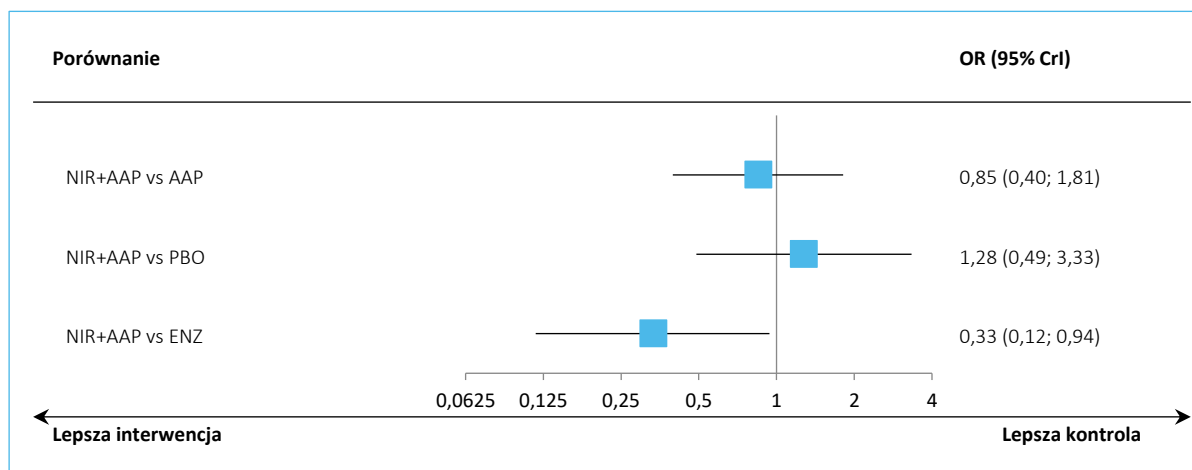
Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2) NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 19,585	Model random DIC = 19,498
NIR+AAP vs AAP	0,85 (0,40; 1,81)	0,85 (0,04; 18,23)
NIR+AAP vs PBO	1,28 (0,49; 3,33)	1,43 (0,04; 98,59)
NIR+AAP vs ENZ	0,33 (0,12; 0,94)	0,27 (0,00; 10,27)

W przeprowadzonej analizie odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z ENZ, OR = 0,33 (95% CI: 0,12; 0,94).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,78 (0,30; 2,04)	NIR+AAP		
0,67 (0,37; 1,19)	0,85 (0,40; 1,81)	AAP	
0,26 (0,16; 0,42)	0,33 (0,12; 0,94)	0,39 (0,19; 0,79)	ENZ
SUCRA			
86,9%	65,0%	47,4%	0,8%

6.6.2.8 Niedokrwistość (bez względu na stopień nasilenia)

Niedokrwistość należała do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE* oraz do zdarzeń szczególnego zainteresowania w tym badaniu oraz w ChPL produktu Akeega. Wśród innych badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, odpowiednie dane przedstawiono jedynie dla badań *COU-AA-302 Asia* (AAP vs PBO) oraz *PREVAIL Asia* (ENZ vs PBO), w związku z czym porównanie częstości

występowania niedokrwistości przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

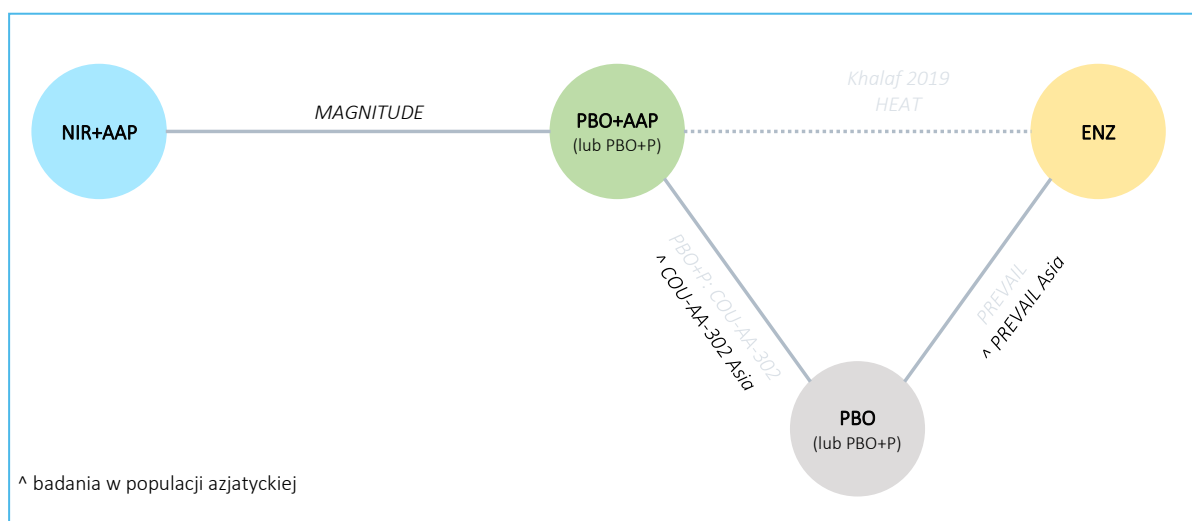
Tabela 190. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	106	212	50,0%	48	211	22,7%
COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP	PBO	7	157	4,5%	9	156	5,8%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	12	198	6,1%	17	190	8,9%

W badaniach włączonych do porównania odsetki pacjentów, u których raportowano występowanie niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia wynosiły od poniżej 5% do 50%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na węższe przedziały wiarygodności przy nieznacznie większej wartości parametru DIC (12,128 vs 12,096) w tym modelu.

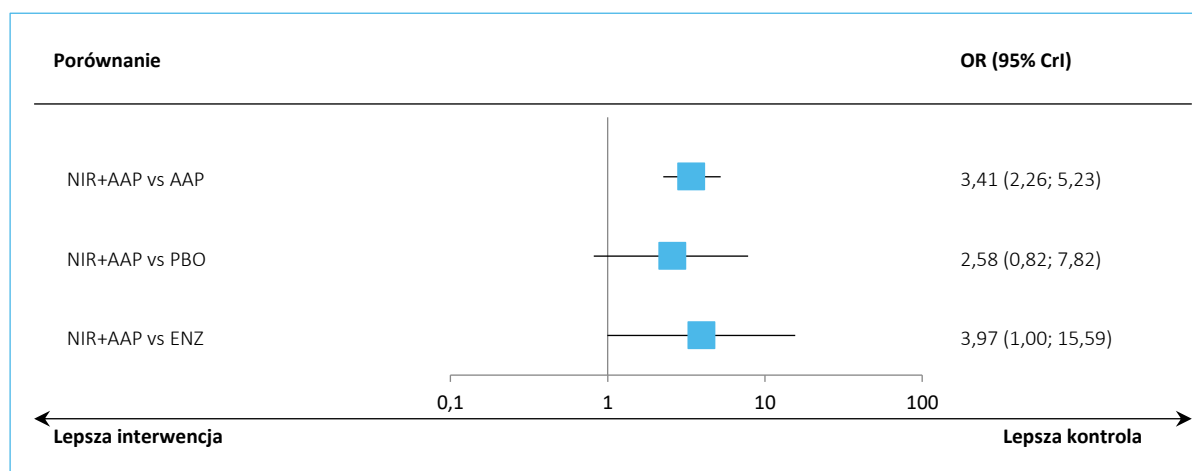
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	<u>DIC = 12,128</u>	<u>DIC = 12,096</u>
NIR+AAP vs AAP	3,41 (2,26; 5,23)	3,41 (0,71; 16,26)
NIR+AAP vs PBO	2,58 (0,82; 7,82)	2,57 (0,24; 27,58)
NIR+AAP vs ENZ	3,97 (1,00; 15,59)	3,95 (0,22; 72,52)

Wynik porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na prawie 4-krotnie większe ryzyko występowania niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), OR = 3,97 (95% CI: 1,00; 15,59).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień

nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

ENZ			
0,86 (0,23; 3,22)	AAP		
0,65 (0,29; 1,40)	0,75 (0,26; 2,10)	PBO	
0,25 (0,06; 1,00)	0,29 (0,19; 0,44)	0,39 (0,13; 1,23)0	NIR+AAP
SUCRA			
80,9%	70,5%	46,0%	2,6%

6.6.2.9 Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)

Hipokaliemia jako znany skutek uboczny stosowania AAP, należała do AEs szczególnego zainteresowania w badaniu *MAGNITUDE*, *COU-AA-302* oraz *COU-AA-302 Asia*. Odpowiednie dane przedstawiono także dla badania *HEAT*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 193. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

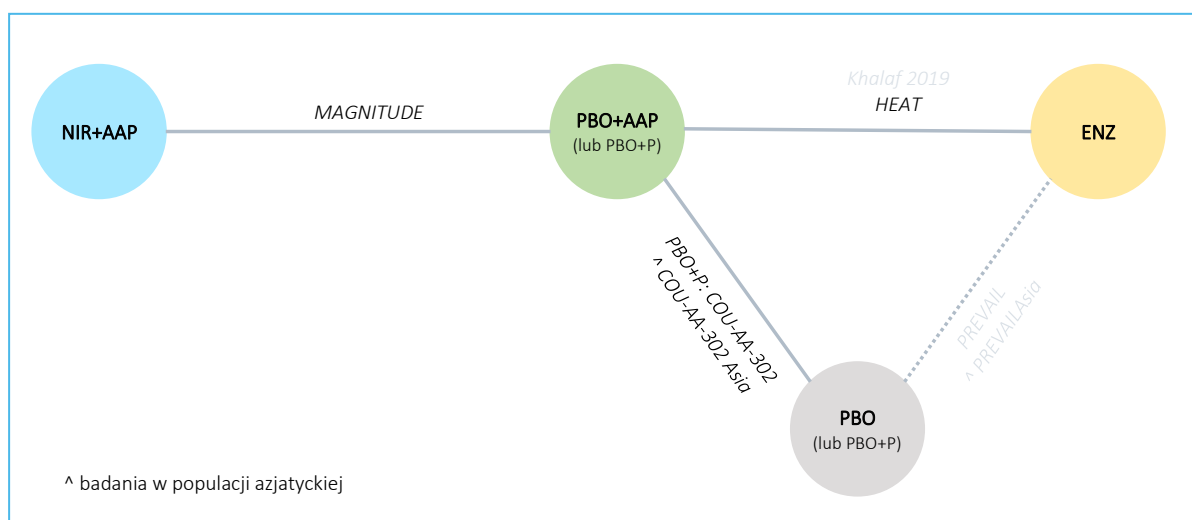
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	N	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	29	212	13,7%	21	211	10,0%
<i>COU-AA-302</i>	<i>Ryan 2015</i>	AAP	PBO	101	542	18,6%	69	540	12,8%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	12	157	7,6%	7	156	4,5%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	3	84	3,6%	17	85	20,0%

W badaniach włączonych do porównania, częstość występowania hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia wynosiła od poniżej 4% do 20%. Liczba zdarzeń raportowanych w poszczególnych grupach pacjentów zależała od stosowanego leczenia i była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa odpowiednich leków.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP

vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (14,227 vs 15,356).

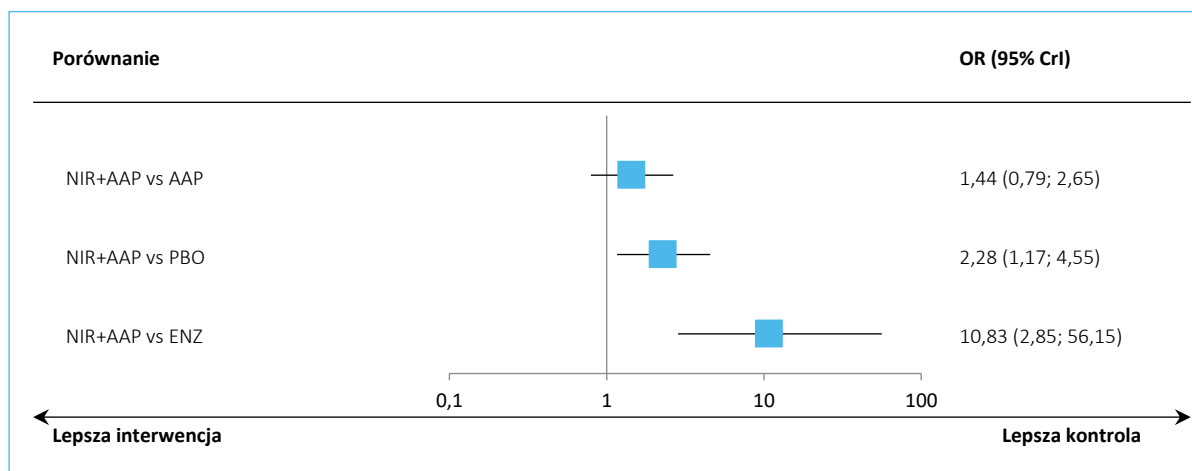
Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,227	Model random DIC = 15,356
NIR+AAP vs AAP	1,44 (0,79; 2,65)	1,44 (0,22; 9,38)
NIR+AAP vs PBO	2,28 (1,17; 4,55)	2,34 (0,24; 24,06)
NIR+AAP vs ENZ	10,83 (2,85; 56,15)	10,98 (0,67; 199,15)

W przeprowadzonej analizie odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia hipokaliemii podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu do ENZ.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

ENZ			
0,20 (0,04; 0,72)	PBO		
0,13 (0,03; 0,44)	0,63 (0,46; 0,86)	AAP	
0,09 (0,02; 0,35)	0,44 (0,22; 0,86)	0,69 (0,38; 1,26)	NIR+AAP
SUCRA			
99,8%	66,5%	29,5%	4,1%

6.6.2.10 Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)

Zmęczenie należało do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*, w związku z czym zaplanowano wykonanie porównania pośredniego. Odpowiednie dane odnaleziono dla badań *HEAT* i *PREVAIL* oraz dla badań uwzględnionych dodatkowo w analizie wrażliwości I – *COU-AA-302 Asia* i *PREVAIL Asia*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

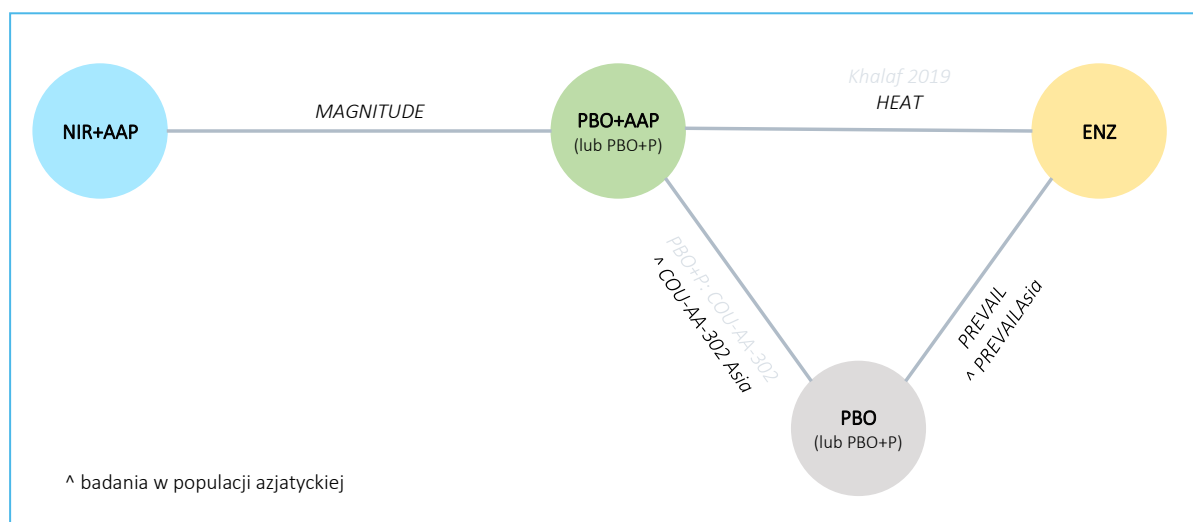
Tabela 196. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	63	212	29,7%	40	211	19,0%
COU-AA-302 Asia	Ye 2017	AAP	PBO	8	157	5,1%	3	156	1,9%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	35	84	41,7%	20	85	23,5%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	25	198	12,6%	12	190	6,3%
PREVAIL	Beer 2017	ENZ	PBO	312	871	35,8%	219	844	25,9%

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu zmęczenie należało do najczęściej raportowanych AEs, a częstość jego występowania wynosiła od 2% do 42% w poszczególnych grupach pacjentów.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (19,623 vs 20,026).

Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

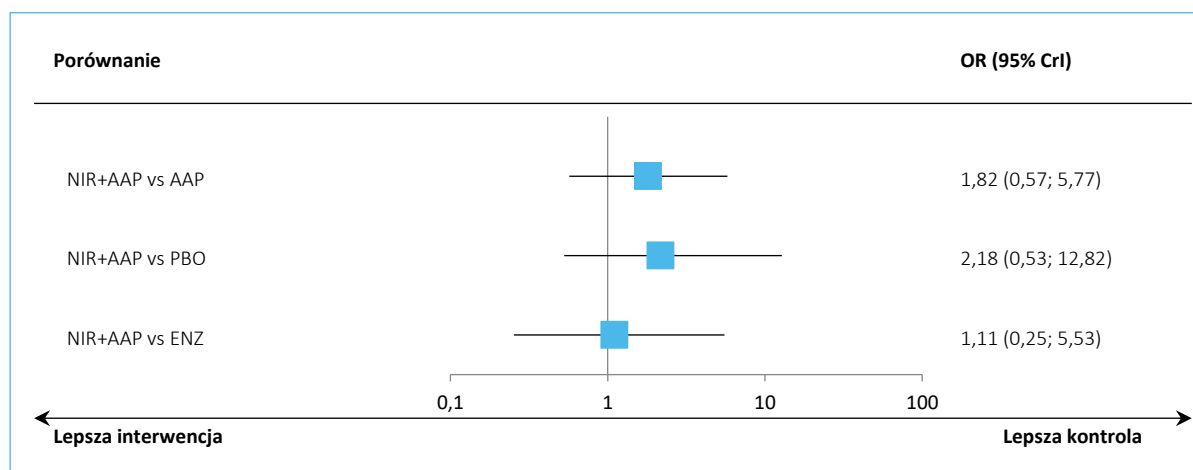
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 20,026	Model random DIC = 19,623
NIR+AAP vs AAP	1,82 (1,16; 2,88)	1,82 (0,57; 5,77)
NIR+AAP vs PBO	1,74 (0,83; 3,70)	2,18 (0,53; 12,82)
NIR+AAP vs ENZ	1,04 (0,50; 2,17)	1,11 (0,25; 5,53)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NIR+AAP vs ENZ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zmęczenia bez względu na stopień nasilenia pomiędzy analizowanymi interwencjami, OR = 1,11 (95% CI: 0,25; 5,53).

Różnice zaobserwowane w porównaniach NIR+AAP vs AAP oraz NIR+AAP vs PBO również nie były istotne statystycznie.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 98. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 198. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień

nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,79 (0,23; 2,15)	AAP		
0,49 (0,21; 0,98)	0,62 (0,23; 1,81)	ENZ	
0,44 (0,08; 1,89)	0,55 (0,17; 1,75)	0,89 (0,18; 3,95)	NIR+AAP
SUCRA			
83,9%	69,2%	24,7%	22,1%

6.6.2.11 Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)

Zaparcia należały do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE*, w związku z tym zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego oceniającego ryzyko ich wystąpienia. Odpowiednie dane przedstawiono także dla badań *HEAT* i *PREVAIL* oraz dla badań uwzględnionych w analizie wrażliwości I – *COU-AA-302 Asia* oraz *PREVAIL Asia*. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 199. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

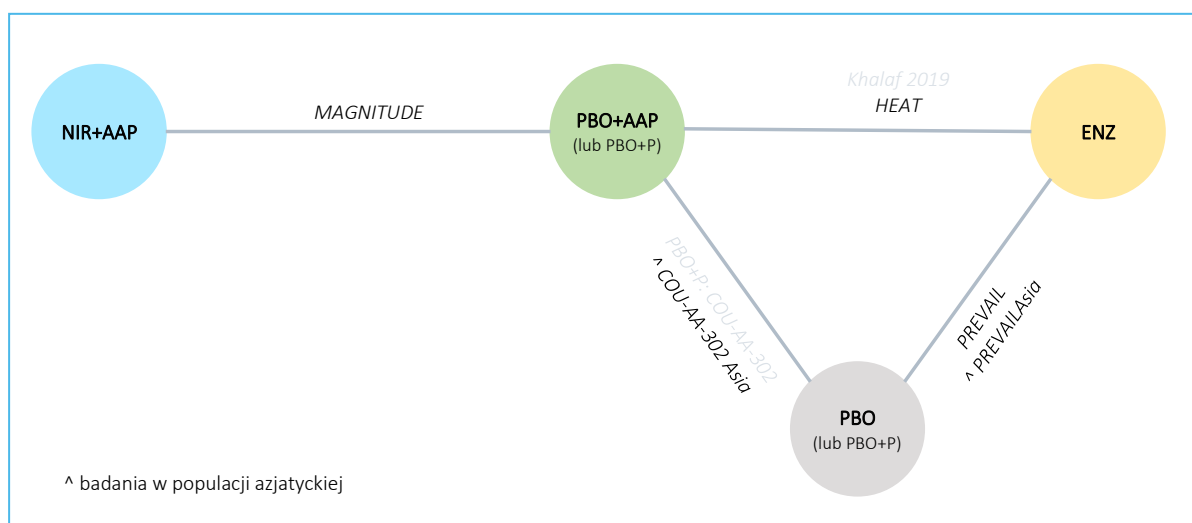
Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
<i>MAGNITUDE</i>	<i>Chi 2023a</i>	NIR+AAP	AAP	70	212	33,0%	33	211	15,6%
<i>COU-AA-302 Asia</i>	<i>Ye 2017</i>	AAP	PBO	8	157	5,1%	5	156	3,2%
<i>HEAT</i>	<i>Ternov 2022</i>	ENZ	AAP	5	84	6,0%	8	85	9,4%
<i>PREVAIL Asia</i>	<i>Pu 2022</i>	ENZ	PBO	17	198	8,6%	13	190	6,8%
<i>PREVAIL</i>	<i>Beer 2017</i>	ENZ	PBO	202	871	23,2%	146	844	17,3%

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których raportowano występowanie zaparć wynosił od 3% do 33%. Zdecydowana większość odnotowanych zdarzeń była 1 lub 2 stopnia nasilenia.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia zaparć (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs

AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu (16,401 vs 17,739).

Tabela 200. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zapań (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

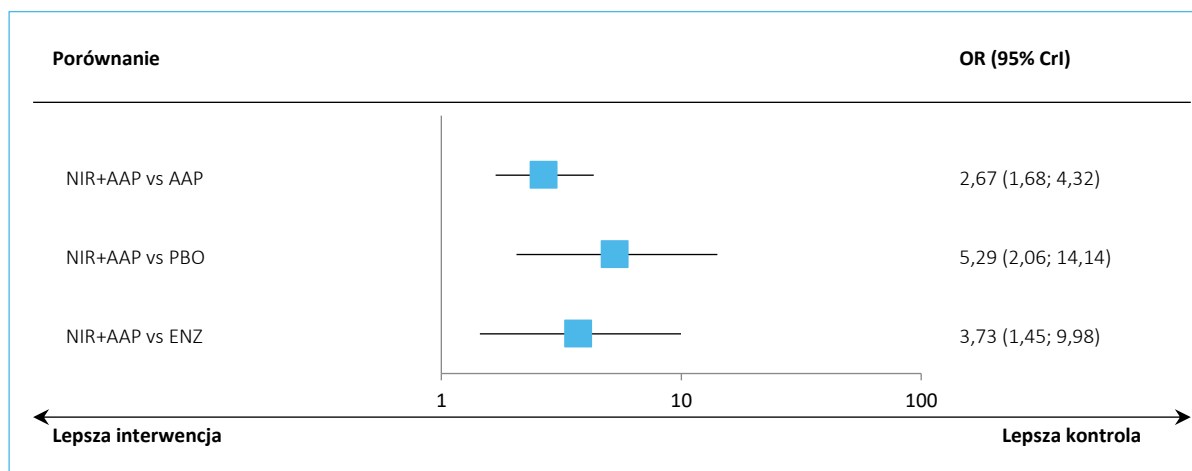
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 16,401	Model random DIC = 17,739
NIR+AAP vs AAP	2,67 (1,68; 4,32)	2,68 (0,98; 7,28)
NIR+AAP vs PBO	5,29 (2,06; 14,14)	5,21 (1,22; 22,41)
NIR+AAP vs ENZ	3,73 (1,45; 9,98)	3,80 (0,91; 16,78)

W przeprowadzonej analizie zaobserwowano znamienne statystycznie częstsze występowanie zapań bez względu na stopień nasilenia podczas stosowania NIR+AAP w porównaniu z ENZ, OR = 3,73 (95% CI: 1,45; 9,98).

Podobnie, w porównaniach NIR+AAP z komparatorami (AAP, PBO) odnotowano istotne, kilkukrotnie wyższe ryzyko występowania zapań podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 201. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,70 (0,56; 0,88)	ENZ		
0,50 (0,21; 1,15)	0,72 (0,30; 1,64)	AAP	
0,19 (0,07; 0,49)	0,27 (0,10; 0,69)	0,37 (0,23; 0,59)	NIR+AAP
SUCRA			
98,2%	59,4%	42,3%	0,1%

6.6.2.12 Nudności (bez względu na stopień nasilenia)

Nudności należały do najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu *MAGNITUDE* i zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego oceniającego ryzyko ich wystąpienia. W związku z tym, że wśród badań włączonych do analizy odpowiednie dane przedstawiono jedynie dla badań *HEAT* (ENZ vs AAP) oraz *PREVAIL Asia* (ENZ vs PBO), porównanie częstości występowania nudności przeprowadzono jedynie

w ramach analizy wrażliwości. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) przedstawiono w tabeli poniżej.

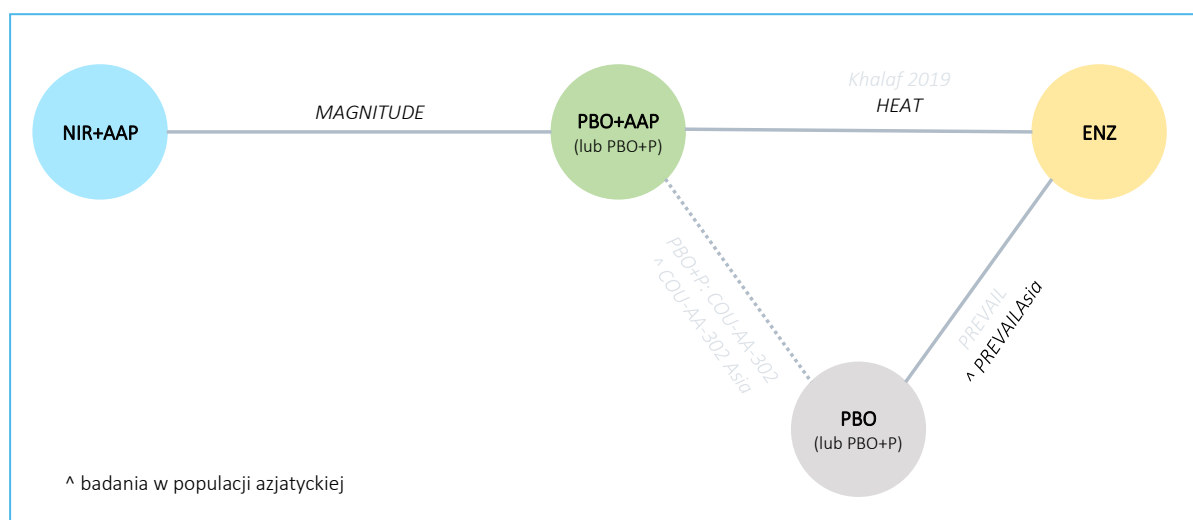
Tabela 202. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%*	n	N	%*
MAGNITUDE	Chi 2023a	NIR+AAP	AAP	52	212	24,5%	31	211	14,7%
HEAT	Ternov 2022	ENZ	AAP	3	84	3,6%	4	85	4,7%
PREVAIL Asia	Pu 2022	ENZ	PBO	14	198	7,1%	9	190	4,7%

W badaniach włączonych do porównania odsetek pacjentów, u których raportowano występowanie nudności wynosił od 4% do ponad 24%. Zdecydowana większość odnotowanych zdarzeń była 1 lub 2 stopnia nasilenia.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia nudności (bez względu na stopień nasilenia).

Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).



Wyniki porównania pośredniego NIR+AAP z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący

analizowane dane, z uwagi na nieco mniejszą wartość parametru DIC (12,199 vs 12,244) oraz węższe przedziały wiarygodności w tym modelu.

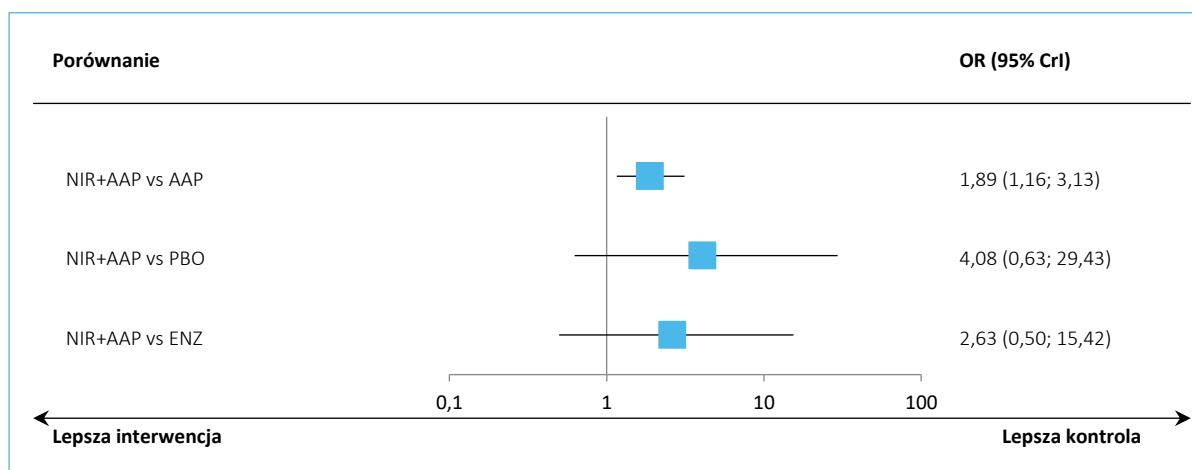
Tabela 203. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,199	Model random DIC = 12,244
NIR+AAP vs AAP	1,89 (1,16; 3,13)	1,89 (0,77; 4,70)
NIR+AAP vs PBO	4,08 (0,63; 29,43)	4,10 (0,42; 42,32)
NIR+AAP vs ENZ	2,63 (0,50; 15,42)	2,62 (0,37; 20,11)

Wynik porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ wskazywał na ponad 2,5 razy większe ryzyko występowania nudności bez względu na stopień nasilenia podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP), jednak zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie, OR = 2,63 (95% CI: 0,50; 15,42).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model *fixed*.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 204. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień

nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

PBO			
0,64 (0,26; 1,53)	ENZ		
0,46 (0,07; 2,84)	0,71 (0,13; 3,52)	AAP	
0,24 (0,03; 1,60)	0,38 (0,06; 2,00)	0,53 (0,32; 0,86)	NIR+AAP
SUCRA			
85,5%	56,5%	51,3%	6,7

6.6.2.13 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku wg klucza przedstawionego pod tabelą.

Tabela 205. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
OR (95% CrI)			
AEs ogółem	1,03 (1,00; 1,06)	1,01 (0,92; 1,10)	0,99 (0,78; 1,27)
SAEs	2,01 (0,69; 5,84)	2,18 (0,53; 8,41)	2,30 (0,59; 7,92)
AEs ≥3 stopnia	2,73 (0,76; 9,83)	2,52 (0,38; 16,61)	2,79 (0,33; 21,60)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	3,22 (1,73; 6,39)	4,65 (2,15; 10,48)	4,12 (2,01; 8,86)
Zgony z powodu AEs	2,37 (1,11; 5,39)	2,49 (0,87; 7,41)	3,21 (1,23; 8,73)
Nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)	1,72 (1,12; 2,67)	0,71 (0,39; 1,30)	2,98 (1,79; 4,98)
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia	1,32 (0,75; 2,31)	0,52 (0,21; 1,27)	1,97 (0,89; 4,45)
Niedokrwistość (bez względu na stopień nasilenia)	3,41 (2,26; 5,23)	3,97 (1,00; 15,59)	2,58 (0,82; 7,82)
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	1,44 (0,79; 2,65)	10,83 (2,85; 56,15)	2,28 (1,17; 4,55)
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	1,82 (0,57; 5,77)	1,11 (0,25; 5,53)	2,18 (0,53; 12,82)
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	2,67 (1,68; 4,32)	3,73 (1,45; 9,98)	5,29 (2,06; 14,14)
Nudności (bez względu na stopień nasilenia)	1,89 (1,16; 3,13)	2,63 (0,50; 15,42)	4,08 (0,63; 29,43)

Legenda:

NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy	NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Tabela 206. Porównanie ryzyka występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs wybrane komparatory (podgrupa BRCA1/2, analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
OR (95% CrI)			
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia	0,85 (0,40; 1,81)	0,33 (0,12; 0,94)	1,28 (0,49; 3,33)

7 Niraparyb + AAP vs olaparyb w monoterapii

Populację wnioskowaną dla terapii NIR+AAP stanowią pacjenci bez wcześniejszego leczenia antyandrogenami nowej generacji na etapie mCRPC i bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami maksymalnie przez 4 miesiące – gdy po potwierdzeniu obecności mutacji *BRCA1/2* jest możliwość przejścia na terapię NIR+AAP). Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana populacja obejmuje grupę pacjentów, którzy otrzymują substancje te leki hormonalne nowej generacji na wcześniejszych etapach choroby (mHSPC, nmCRPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Z kolei olaparyb może być stosowany u chorych na mCRPC z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, bez określania stadium choroby, gdy ta progresja może wystąpić (mHSPC, nmCRPC, mCRPC) – przy czym dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii – oznacza to, że wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na taksanach nie jest warunkiem obligatoryjnym do zastosowania olaparybu).

Oba inhibitory PARP (NIR+AAP oraz OLA) są wskazane dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogeniczną lub prawdopodobnie patogeniczną mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

W związku z tym **olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby** (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania NIR+AAP i pozostaje opcja jedynie olaparybu w monoterapii.

W związku z uwzględnieniem olaparybu w monoterapii jako potencjalnego komparatora dla ocenianej interwencji we wskazanej powyżej nachodzącej populacji chorych z progresją na lekach hormonalnych nowej generacji (z wyjątkiem octanu abirateronu) zastosowanych na etapie mHSPC lub nmCRPC celem oceny możliwości porównania pośredniego przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne. Odnaleziono badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020*, *Hussain 2020*, *Thiery-Vuillemin 2022*. Do badania włączano chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji (octanem abirateronu, enzalutamidem, lub oboma), ich stosowanie

dopuszczano na różnych etapach choroby, tj.: mCRPC, nmCRPC lub mHSCP – zatem potencjalnie przy najmniej w części obejmowało także populację wspólną z NIR+AAP.

Było to badanie, w którym randomizowano pacjentów za pomocą systemu IWRS w stosunku 2:1, a jako czynniki stratyfikacyjne przyjęto wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie) oraz obecność mierzalnej choroby w kryteriów RECIST (tak vs nie). W grupie interwencji chorzy otrzymywali olaparyb, a w grupie kontrolnej leczenie hormonalne nowej generacji, w zależności od decyzji lekarza był to enzalutamid lub octan abirateronu. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena rPFS (przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby) u pacjentów z mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM, oceniana przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC). Do drugorzędowych punktów końcowych należały odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji bólu, przeżycie całkowite, redukcja stężenia PSA oraz bezpieczeństwo. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia radiograficznej progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu dopuszczano *cross-over* pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, do grupy otrzymującej olaparyb.

Przed przeprowadzeniem porównania skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA na podstawie badań *MAGNITUDE* oraz *PROfound*, przeanalizowano kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z obu badań. Szczegółowe kryteria selekcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 207. Zestawienia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *MAGNITUDE* (publikacja *Chi 2023*) oraz *PROfound* (protokół badania).

<i>MAGNITUDE</i>	<i>PROfound</i>
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego ▪ Przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii ▪ Status mutacji genu HRR: dla kohorty 1 – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza ▪ Kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną ▪ W przypadku braku kastracji chirurgicznej, zdolność do kontynuowania stosowania GnRHa w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego ▪ Spełnianie kryteriów kwalifikacji do leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu, z potwierdzonym aktualnie mCRPC, z obecnością przerzutów zdefiniowaną jako ≥ 1 ognisko przerzutowe udokumentowane w scyntygrafii kości lub w badaniu TK/MRI. Nie włączano pacjentów w przypadku rozsiewu ograniczonego do regionalnych węzłów chłonnych miednicznych lub do miejscowego nawrotu (np. pęcherz moczowy, odbytnica) ▪ Radiograficzna progresja choroby (oceniana przez lokalnego badacza), która wystąpiła podczas stosowania leczenia hormonalnego nowej generacji (enzalutamid i/lub octan abirateronu) w terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego i/lub CRPC. ▪ Potwierdzenie obecności odpowiedniej mutacji genu HRR ▪ Kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,75$ nmol/l) w ciągu ≤ 28 dni przed randomizacją ▪ Przy braku kastracji chirurgicznej, zdolność do stosowania

MAGNITUDE	PROfound
analogów LHRH w trakcie badania	
Kryteria demograficzne	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Status ECOG 0-1 ▪ Wiek ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Status ECOG 0-2 ▪ Wiek ≥ 18 lat
Kryteria laboratoryjne	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ▪ Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez transfuzji krwi w ciągu ≥ 30 dni ▪ Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ▪ AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN ▪ Stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl ▪ Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu ▪ Stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l ▪ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $>1,5 \times$ GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$ GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego oceniana ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, zdefiniowana jako odpowiednia wartość następujących parametrów: ▪ Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ▪ Stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl, bez transfuzji krwi w ciągu ≥ 28 dni ▪ Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ▪ AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, przy obecności przerzutów do wątroby $\leq 5 \times$ GGN ▪ Klirens kreatyniny (eGFR) ≥ 51 ml/min oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu ▪ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji oraz nieoddawanie nasienia w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ Wynik ≤ 3 punkty dla pytania nr 3 w kwestionariuszu BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 h) ▪ Zdolność do połykania tabletek i kapsułek w całości ▪ Zdolność przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spodziewana długość życia ≥ 16 tygodni ▪ Zgoda na stosowanie antykoncepcji w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku ▪ Zdolność przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania w czasie trwania badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność objawowych przerzutów do mózgu ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP ▪ Leczenie systemowe mCRPC (leczenie nowej generacji, celowane na receptor androgenowy [AR], np. enzalutamid, apalutamid, darolutamid, chemioterapia oparta na taksanach, lub stosowanie AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją), lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC ▪ U pacjentów otrzymujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – udokumentowana progresja PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Znana obecność przerzutów do mózgu (nie wymagano wykonania badania obrazowego w celu wykluczenia obecności przerzutów do mózgu) ▪ Brak możliwości udowodnienia progresji choroby w obrębie kości i tkanek miękkich przez uwidocznienie intensywnej symetrycznej aktywności w scyntygrafii kości oraz brak możliwości oceny zmian w tkankach miękkich (mierzalnych lub niemierzalnych) wg RECIST ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP, w tym olaparybem ▪ Wcześniejsze leczenie cytotoksyczną chemioterapią uszkadzającą DNA (np. pochodne platyny lub mitoksantron), z wyjątkiem stosowania chemioterapii we wskazaniu innym niż rak gruczołu krokowego oraz przyjęciem ostatniej dawki leku >5 lat przed randomizacją (dozwolone jest wcześniejsze stosowanie estramustyny) ▪ Systemowe leczenie przeciwnowotworowe (z wyjątkiem radioterapii) stosowane w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (w tym stosowanie leków hormonalnych uznawanych za leki przeciwnowotworowe np. inhibitorów 5α reduktazy – finasterydu, dutasterydu, związków estrogenowych, w tym estramustyny, megestrolu) (leczenie

MAGNITUDE	PROfound
	<p>denosumabem lub kwasem zoledronowym jest dozwolone pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach w czasie rozpoczynania badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zespół ucisku rdzenia kręgowego (z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali ostateczne leczenie oraz u których udowodniono obecność klinicznie stabilnej choroby od 28 dni) ▪ Trwała toksyczność (>2 stopnia wg kryteriów CTCAE) spowodowana poprzednią terapią przeciwnowotworową, z wyjątkiem alopecji oraz toksyczności związanych ze stosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH

Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecny stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania prednizonu ▪ Choroba przewlekła wymagająca aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg dziennie (lub ekwiwalent) ▪ Rozpoznana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja AA lub NIR lub substancji pomocniczych ▪ Chorzy, którzy w czasie ≤ 28 dni przed randomizacją otrzymali transfuzję płytek krwi lub erytrocytów, krwiotwórcze czynniki wzrostowe, lek będący w fazie badań w terapii raka gruczołu krokowego, radioterapię, przebyli rozległą operację 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A; wymagany jest okres 2 tygodni <i>washout</i> leku przed rozpoczęciem leczenia olaparybem ▪ Równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A; wymagany jest okres 5 tygodni <i>washout</i> dla fenobarbitalu i 3 tygodni dla pozostałych leków ▪ Przebycie allogenicznej transplantacji szpiku kostnego lub podwójnego przeszczepienia krwi pępowinowej ▪ Transfuzja całej krwi w ciągu 120 dni przed rozpoczęciem badania (transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi są dozwolone) ▪ Poważny zabieg operacyjny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymujące się skutki dowolnej poważnej operacji ▪ Nadwrażliwość na olaparyb lub inne składniki produktu

Współistniejące stany i choroby

MAGNITUDE	PROfound
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza MDS lub AML aktualnie lub w historii ▪ Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu <i>in situ</i> w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub nowotwór, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej ▪ Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub niedokrwienie wymagające pomostowania aortalno-więcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub choroba niedokrwienna serca II-IV NYHA ▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej ▪ Aktywne lub objawowe WZW lub przewlekła choroba wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby) ▪ Niewydolność kory nadnerczy w historii ▪ Chorzy zakażeni HIV: <ul style="list-style-type: none"> – Nie otrzymujący terapii antyretrowirusowej – Otrzymujący terapię antyretrowirusową, która może wchodzić w interakcję z badanym leczeniem – Zmiana terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przez skryningiem – Liczba CD4 < 350 podczas skryningu ▪ Zakażenia oportunistyczne AIDS w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza lub objawy wskazujące na MDS lub AML ▪ Inne nowotwory złośliwe, w tym MDS lub MGUS w ciągu ostatnich 5 lat, dopuszczano pacjentów z wyleczonym nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry lub innym nowotworem litym (w tym chłoniakiem), bez oznak choroby od ≥ 5 lat. ▪ EKG spoczynkowe wskazujące (wg badacza) na obecność niekontrolowanych, potencjalnie odwracalnych schorzeń sercowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie skorygowanego odstępu QT > 500 ms, zaburzenia elektrolitowe) lub pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT. ▪ Aktywne zapalenie wątroby (np. WZW b lub WZW C). aktywne WZW B zdefiniowane jako dodatni wynik na obecność HBsAg. Dopuszcza się włączenie pacjentów z wyleczonym zakażeniem HBV zdefiniowanym jako obecność przeciwciał anti-HBc przy braku HBsAg oraz chorych z obecnymi przeciwciałami anti-HCV, jedynie przy negatywnym wyniku badania na obecność HCV RNA. ▪ Pacjenci nieimmunokompetentni, np. zakażeni HIV. ▪ Niezdolność polykania leków doustnych lub obecność schorzeń żołądkowo-jelitowych mogących zakłócać wchłanianie leku. ▪ Pacjenci z dużym ryzykiem z powodu obecności poważnego, niekontrolowanego schorzenia, nienowotworowej choroby układowej lub niekontrolowanego, aktywnego zakażenia (np. niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu, niedawny – w ciągu 3 mies. – zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana poważna choroba wiążąca się z obecnością napadów, niestabilny zespół ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, rozległa choroba śródmiąższowa płuc uwidocznioma w TKWR lub choroba psychiatryczna uniemożliwiająca uzyskanie świadomej zgody).

AAP – octan abirateronu + prednizon; AML – ostra białaczka szpikowa (z ang. *acute myeloid leukemia*); mCRPC – przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); MDS – zespół mielodysplastyczny (z ang. *myelodysplastic syndrome*), MGUS – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu.

Zarówno do badania *MAGNITUDE*, jak i do badania *PROfound* kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, z udokumentowaną obecnością przerzutów. Do obu badań włączano pacjentów z chorobą w fazie oporności na kastrację, w związku z tym wymagano potwierdzenia progresji choroby wg określonych kryteriów (progresja biochemiczna lub w badaniach obrazowych) podczas stosowania ADT – udokumentowane przebycie kastracji chirurgicznej lub stosowanie kastracji farmakologicznej. W przypadku braku przebycia obustronnej orchiektomii, pacjenci musieli kontynuować przyjmowanie analogów GnRH w trakcie badania, utrzymując kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl. W celu identyfikacji mutacji w genach HRR, wymagano wykonania wskazanych badań genetycznych. Do kohorty 1 badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów z potwierdzoną mutacją w genach HRR, a obecność mutacji BRCA wykorzystano w procesie randomizacji jako

czynnik stratyfikacyjny. W badaniu *PROfound* do kohorty A trafiali pacjenci z obecnością mutacji w genie BRCA1, BRCA2 lub ATM, a do kohorty B – chorzy z mutacjami w pozostałych genach HRR.

W badaniu *MAGNITUDE* wcześniejsze leczenie mCRPC lekami hormonalnymi nowej generacji, celowane na receptor androgenowy (w tym enzalutamid) było niedozwolone, podobnie jak stosowanie AAP ≥ 4 miesiące przed randomizacją z powodu mCRPC lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC. Dopuszczano jedynie włączenie pacjentów otrzymujących AAP do 4 miesięcy przed randomizacją we wskazaniu mCRPC, a w przypadku przyjmowania AAP przez 2-4 miesiące wymagano udokumentowania braku progresji PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu. Z badania wykluczano także chorych, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami PARP lub stosowali leczenie systemowe (w tym chemioterapię opartą na taksanach) we wskazaniu mCRPC. Podobnie, z udziału w badaniu *PROfound* pacjentów dyskwalifikowało wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP. Dopuszczano wcześniejsze stosowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego, z wyjątkiem okresu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania. W *PROfound* dozwolone było wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach na wszystkich etapach choroby, kiedy jest wskazana klinicznie, podczas gdy w badaniu *MAGNITUDE* dopuszczano jej stosowanie jedynie przed rozwojem oporności na kastrację. Ponadto, o ile w badaniu *MAGNITUDE* zasadniczo wcześniejsze stosowanie leczenia hormonalnego nowej generacji było niedozwolone (z pewnymi ściśle określonymi wyjątkami – o ile zostało zastosowane przez mCRPC), o tyle w badaniu *PROfound* było one wymagane u wszystkich pacjentów. Jednym z kryteriów włączenia do badania *PROfound* było wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia enzalutamidem lub abirateronem. Dopuszczano stosowanie leczenia hormonalnego na różnych etapach leczenia raka gruczołu krokowego (w przerzutowym raku gruczołu krokowego lub nmCRPC).

Pozostałe kryteria selekcji pacjentów obejmowały prawidłową czynność narządów ocenianą wg zdefiniowanych kryteriów laboratoryjnych czy stan sprawności oceniany wg skali ECOG (do badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów ze stanem sprawności równym 0 lub 1, a do badania *PROfound* – 0-2). Do kryteriów wykluczenia należały: obecność przerzutów do mózgu (z udziału w badaniu *MAGNITUDE* dyskwalifikowała obecność objawowych przerzutów do mózgu, z badania *PROfound* wykluczano chorych ze znanymi przerzutami do mózgu, nie wymagano wykonania badań obrazowych w celu wykluczenia ich obecności), stosowanie niedozwolonego leczenia oraz obecność poważnych chorób współistniejących, szczegółowo opisanych w tabeli powyżej.

W związku z istniejącymi rozbieżnościami w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań należało spodziewać się różnic w charakterystyce włączonych pacjentów pomiędzy badaniami i

zaplanowano zestawienie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych populacji chorych leczonych w badaniach *MAGNITUDE* oraz *PROfound*.

Populację pacjentów, mających być docelowo leczonych NIR+AAP, stanowią chorzy z rozpoznaniem mCRPC z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) BRCA1 lub BRCA2. Do populacji ogólnej badania *MAGNITUDE*, mającego na celu ocenę skuteczności NIR+AAP w leczeniu mCRPC, włączano pacjentów z obecnością mutacji w genach HRR, potwierdzonych na etapie kwalifikacji do badania. Należy jednak zauważyć, że badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, aby określić jaka grupa pacjentów może osiągnąć największe korzyści ze stosowania ocenianej interwencji. Na podstawie dostępnych danych klinicznych pacjenci z obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2 (czyli populacja docelowa) zostali wyróżnieni jako grupa, w której potencjalnie efekt stosowania NIR+AAP może być największy. W związku z tym obecność mutacji BRCA1/2 uwzględniono jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji, a podgrupę pacjentów z potwierdzoną mutacją wzięto pod uwagę przy szacowaniu mocy statystycznej badania oraz w pierwszej kolejności testowano istotność punktów końcowych w tej podgrupie. Dla podgrupy BRCA1/2 skuteczność ocenianej interwencji (NIR+AAP) analizowano osobno i przedstawiono wyniki dla większości ocenianych punktów końcowych.

W pierwszej kolejności zaplanowano zestawienie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych podgrupy BRCA1/2 z badania *MAGNITUDE*, stanowiącej populację docelową, z analogiczną populacją pacjentów z badania *PROfound*.

Do badania *PROfound* kwalifikowano pacjentów z potwierdzeniem obecności co najmniej jednej z 15 mutacji w genach HRR, wskazanych w protokole badania. Do kohorty A włączano chorych z obecnością mutacji BRCA1, BRCA2 lub ATM, a do kohorty B –z pozostałymi mutacjami uwzględnionymi w panelu genetycznym. W związku z włączeniem pacjentów z obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2 do kohorty A, stanowiła ona populację najbardziej zbliżoną do podgrupy BRCA1/2 z badania *MAGNITUDE* i zaplanowano porównanie charakterystyki pacjentów w obu populacjach.

W tabeli poniżej zestawiono wyjściowe cechy kliniczne i demograficzne pacjentów włączonych do podgrupy BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* oraz do kohorty A badania *PROfound*.

Tabela 208. Zestawienie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych: podgrupa BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* vs kohorta A (BRCA1, BRCA2, lub ATM) badania *PROfound* (*MAGNITUDE*: publikacja *Chi 2023a*, *PROfound*: publikacja *de Bono 2020*).

Parametr	MAGNITUDE		PROfound	
	NIR+AAP, N = 113	PBO+AAP, N = 112	OLA, N = 162	Kontrola, N = 83
Liczba chorych				

Parametr	MAGNITUDE		PROfound	
	NIR+AAP, N = 113	PBO+AAP, N = 112	OLA, N = 162	Kontrola, N = 83
N	113	112	162	83
Wiek [lata]				
Mediana (zakres)	67 (45-100)	68 (43-88)	68 (47-86)	67 (49-86)
Status sprawności wg ECOG, n (%)				
0	69 (61,1%)	80 (71,4%)	84 (52%)	34 (41%)
1	44 (38,9%)	32 (28,6%)	67 (41%)	46 (55%)
2	-	-	11 (7%)	3 (4%)
Brak danych	-	-	0 (0%)	0 (0%)
Status mutacji genów HRR				
Mutacje w pojedynczym genie				
- BRCA1	12 (10,6%)*	4 (3,6%)*	8 (5%)	5 (6%)
- BRCA2	86 (76,1%)*	88 (78,6%)*	80 (49%)	47 (57%)
- ATM	-	-	60 (37%)	24 (29%)
Mutacje współwystępujące				
- BRCA1/2 + ATM	-	-	3 (1,9%)	0 (0,0%)
- BRCA1/2 + mutacje w pozostałych genach	16 (14,2%)*	23 (20,5%)*	10 (6,2%)	5 (6,0%)
- ATM + mutacje w pozostałych genach	-	-	1 (0,6%)	2 (2,4%)
Umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)				
Kości:	99 (87,6%)	93 (83,0%)	bd.	bd.
- Wyłącznie kości ¹	bd.	bd.	57 (35%)	23 (28%)
Narządy wewnętrzne:	26 (23,0%)	22 (19,6%)	bd.	bd.
- Wątroba	10 (8,8%)	7 (6,3%)	bd.	bd.
- Płuca	12 (10,6%)	11 (9,8%)	bd.	bd.
- Wątroba lub płuca	bd.	bd.	46 (28%)	32 (39%)
Stężenie PSA w momencie włączenia do badania [µg/l]				
Mediana	18,7 (zakres: 0,1-2225,8)	14,1 (zakres: 0,1-4400,0)	62,2 (IQR: 21,9; 280,4)	112,9 (IQR: 34,3; 317,1)
Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego, n (%)				
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach:	26 (23,0%) [^]	29 (25,9%) [^]	106 (65%)	52 (63%)
- Tylko docetaksel	bd.	bd.	74 (46%)	32 (39%)
- Tylko kabazytaksel	bd.	bd.	2 (1%)	0 (0%)
- Docetaksel i kabazytaksel	bd.	bd.	29 (18%)	20 (24%)
- Tylko paklitaksel	bd.	bd.	1 (<1%)	0 (0%)

Parametr	MAGNITUDE		PROfound	
	NIR+AAP, N = 113	PBO+AAP, N = 112	OLA, N = 162	Kontrola, N = 83
Wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, n (%)				
- leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC	6 (5,3%)	5 (4,5%)	Podano jedynie, że w łącznej populacji N = 387 (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów (3,35%), co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 (N = 140) daje hipotetycznie max. 5 pacjentów	
- AAP (≤4 mies.) w L1 mCRPC	30 (26,5%)	29 (25,9%)	–	–
- Tylko enzalutamid	–	–	68 (42%)	40 (48%)
- Tylko abirateron	–	–	62 (38%)	29 (35%)
- Enzalutamid i abirateron	–	–	32 (20%)	14 (17%)

[^] w badaniu *MAGNITUDE* stosowanie chemioterapii opartej na taksanach w mCRPC było niedozwolone, u wszystkich pacjentów chemioterapię zastosowano na etapie mHSPC;

^{*} nie przedstawiono odpowiednich danych w części dotyczącej wyjściowej charakterystyki pacjentów z podgrupy BRCA1/2, przedstawione dane dotyczą częstości występowania określonych mutacji w populacji ogólnej badania *MAGNITUDE* (kohorta HRR+), zaznaczono, że 4 pacjentów z obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2 zostało początkowo błędnie zakwalifikowanych do podgrupy z obecnością innych mutacji HRR, potem stwierdzono obecność współistniejącej mutacji BRCA1/2, jednak pacjenci ci byli analizowani razem z grupą, do której zostali włączeni w procesie randomizacji i nie zostali uwzględnieni w podgrupie BRCA1/2.

Liczebność grup NIR+AAP vs PBO+AAP podgrupy BRCA1/2 w badaniu *MAGNITUDE* wynosiła odpowiednio 113 oraz 112 pacjentów. W badaniu *PROfound* w wyniku randomizacji w stosunku 2:1 do kohorty A (BRCA1, BRCA2, lub ATM) włączono 162 pacjentów do grupy interwencji (olaparyb) oraz 83 pacjentów do grupy kontrolnej. Mediana wieku pacjentów włączonych do poszczególnych grup w obu badaniach była zbliżona i wynosiła 67 lub 68 lat. 66% chorych w badaniu *MAGNITUDE* miało status sprawności wg ECOG równy 0, a 34% chorych – równy 1. Do badania *PROfound* kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 2 (status 0 odnotowano u 48% chorych, a 1 u 46%). Niewielki odsetek pacjentów miał status sprawności oceniony na 2 (6%) – więc pod względem tego kryterium populacje są dość podobne.

Do podgrupy **BRCA1/2** badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1 lub BRCA2 bez względu na obecność innych mutacji, pacjenci stanowili 53% populacji ogólnej badania (kohorta HRR+). W kohorcie A w badaniu *PROfound* mutację BRCA2 potwierdzono u 52% chorych, BRCA1 – u 5%, a współwystępowanie BRCA1 lub BRCA2 z innymi mutacjami (także ATM) – u 7% chorych. Pozostali pacjenci (36%) w kohorcie A mieli potwierdzoną mutację ATM jako jedyną mutację lub współwystępującą z mutacjami w pozostałych genach HRR, innymi niż BRCA1 lub BRCA2, więc nie stanowili populacji docelowej ocenianej w niniejszym raporcie. **W badaniu *PROfound* kohorta A została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji BRCA1/2, stanowiących 64% całej kohorty.**

Występowanie przerzutów do kości stwierdzono u 85% chorych włączonych do podgrupy BRCA1/2 badania *MAGNITUDE*, a do narządów wewnętrznych – u 23% chorych (najczęstsze lokalizacje przerzutów stanowiły wątroba [8%] oraz płuca [10%]). Dla kohorty A badania *PROfound* podano dane o odsetku chorych, u których stwierdzono występowanie przerzutów wyłącznie do kości (33%) oraz chorych, u których występowały przerzuty do narządów wewnętrznych w dwóch najczęstszych lokalizacjach – w wątrobie lub w płucach (32%).

Mediany stężenia PSA w momencie rozpoczęcia badania były wyższe w grupach pacjentów w kohorcie A badania *PROfound* (OLA vs AAP/ENZ, 62,2 µg/l vs 112,9 µg/l) niż w podgrupie BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* (NIR+AAP vs PBO+AAP, 18,7 µg/l vs 14,1 µg/l).

Wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach w raku gruczołu krokowego odnotowano u 25% chorych w podgrupie BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* oraz u 65% chorych w kohorcie A badania *PROfound*. W *MAGNITUDE* jedynie 5% pacjentów otrzymywało leczenie hormonalne nowej generacji, celowane na receptor androgenowy, wszyscy z nich otrzymywali leczenie na etapie nmCRPC lub mHSPC, a 26% pacjentów włączonych do badania otrzymywało AAP na etapie mCRPC przez okres < 4 miesięcy. Z kolei w *PROfound*, zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci przyjmowali wcześniej enzalutamid i/lub abirateron. Nie podano odsetka chorych w kohorcie A, którzy otrzymali leczenie na wcześniejszym etapie choroby, przed rozpoznaniem mCRPC, jednak w populacji ogólnej badania, dotyczyło to jedynie 13 chorych, więc w kohorcie A również musiały to być pojedyncze przypadki. A jedynie tych kilku pacjentów stanowi populację, w której możliwe byłoby zastosowanie NIR+AAP.

Grupą chorych, w której olaparyb jest komparatorem dla NIR+AAP są pacjenci, u których stosowano **leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC)**, przed rozpoznaniem mCRPC. W kohorcie A badania *PROfound* było to jedynie kilku pacjentów. Nie podano dokładnej liczebności tych chorych, nie wyróżniono ich jako osobnej podgrupy i nie przedstawiono wyników wyłącznie dla nich. Podobnie w *MAGNITUDE*, pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji stanowili niewielki odsetek podgrupy BRCA1/2 i nie zostali wyróżnieni jako osobna podgrupa. W związku z tym nie było możliwe przeprowadzenie porównania wyłącznie dla pacjentów stanowiących grupę docelową dla porównania NIR+AAP vs OLA w zakresie wcześniejszego leczenia, czyli dla chorych otrzymujących leczenie hormonalne nowej generacji przed rozpoznaniem mCRPC, a jedynie dla całych podgrup (podgrupa BRCA1/2 *MAGNITUDE* vs kohorta A *PROfound*). Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci włączeni do obu badań różnili się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: chorzy w podgrupie BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* otrzymywali NIR+AAP jako leczenie pierwszej linii mCRPC, nie stosowali wcześniej hormonoterapii nowej

generacji w tym wskazaniu, a jedynie niewielki odsetek chorych otrzymywał takie leczenie na wcześniejszych etapach choroby; z kolei w kohorcie A badania *PROfound* zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie ≥ 2 linii, po otrzymaniu leczenia hormonalnego (abirateronu i/lub enzalutamidu) z powodu mCRPC. Stosowanie wcześniejszego leczenia stanowi istotny czynnik modyfikujący efekt leczenia. W celu zapewnienia wiarygodności porównania, analizowane populacje muszą być zbliżone pod względem stosowanych wcześniej terapii (a także innych czynników mogących wpływać na skuteczność ocenianego leczenia) co nie jest spełnione w przypadku porównywania pierwszej oraz drugiej linii leczenia choroby (mCRPC). Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciągnięcie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny (pomijając, że fakt, że w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC).

Ponadto zestawione populacje nie były zgodne w zakresie statusu mutacji genetycznych w genach HRR, które również mogą wpływać na skuteczność ocenianego leczenia. Podgrupa BRCA1/2 z *MAGNITUDE* stanowiła populację zgodną z populacją, która ma być docelowo leczona za pomocą ocenianej interwencji. Jednak w kohorcie A *PROfound* pacjenci stanowiący populację docelową, czyli chorzy z obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2 jako mutacja pojedyncza lub współistniejąca z innymi mutacjami w genach HRR, stanowili 64% kohorty. Nie zostali wyróżnieni jako osobna podgrupa i nie przedstawiono wyników wyłącznie dla tych chorych.

W związku z powyższym, porównanie pośrednie skuteczności ocenianej interwencji z olaparybem w populacji docelowej porównania na podstawie wyników dla podgrupy BRCA1/2 *MAGNITUDE* oraz kohorty A *PROfound* nie przedstawiałyby wiarygodnych wyników z uwagi na istotne rozbieżności pomiędzy analizowanymi populacjami w zakresie wcześniejszych linii leczenia (zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji przed mCRPC, a brak progresji na tych lekach na etapie mCRPC) oraz statusu mutacji genetycznych (brak wyróżnionych wyników dla BRCA1/2 w przypadku olaparybu w monoterapii).

Ponadto, w badaniu *PROfound*, w grupie interwencji chorzy otrzymywali olaparyb, a w grupie kontrolnej leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub abirateron). Jednocześnie jednym z kryteriów włączenia do badania było wystąpienie progresji choroby w trakcie wcześniejszego leczenia raka gruczołu krokowego enzalutamidem lub abirateronem. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne leczenie hormonalne nowej generacji) nie jest wskazana ani refundowane. Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii m.in.

w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (załącznik C.87.a do Obwieszczenia), przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie), pod warunkiem niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Oznacza to, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne leków z tej samej grupy na etapie leczenia mCRPC. **W związku z tym, w opinii ekspertów, wybór komparatora w badaniu *PROfound* nie był optymalny.** U pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali docetakselu powinien to być docetaksel (a nie lek hormonalny nowej generacji), a u chorych, którzy otrzymali wcześniej docetaksel – kabazytaksel (a nie ponownie lek hormonalny nowej generacji). Jednocześnie docetaksel stanowi najtańszą i najskuteczniejszą opcję leczenia u pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia (*AOTMiT AWA 12/2022, APD Akeega 2023*).

W związku z powyższym, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania, odstąpiono od porównywania skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań, *MAGNITUDE* oraz *PROfound*.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Akeega z dnia 19.04.2023 roku (*ChPL Akeega 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Akeega opiera się na danych z badania fazy 3., randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, kohorta 1 *MAGNITUDE* (N=212). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni występującymi w > 10% w ramieniu niraparyb plus AAP były: niedokrwistość (50,0%), nadciśnienie (33,0%), zaparcia (33,0%), zmęczenie (29,7%), nudności (24,5%), trombocytopenia (23,1%), duszność (17,9%), ból pleców (17,0%), zmniejszony apetyt (15,6%), neutropenia (15,1%), ból stawów (15,1%), wymioty (14,6%), hipokaliemia (13,7%), zawroty głowy (12,7%), bezsenność (11,3%), hiperglikemia (11,8%) i zakażenie dróg moczowych (10,4%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: niedokrwistość (30,2%), nadciśnienie tętnicze (15,6%), trombocytopenia (7,5%), neutropenia (6,6%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (5,7%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Toksyczne działania hematologiczne (niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia), w tym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, są najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi niraparybowi (składnik produktu Akeega). Toksyczności te występowały na ogół w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a częstość ich występowania zmniejszała się z czasem. W badaniu *MAGNITUDE* i innych badaniach produktu Akeega, następujące parametry hematologiczne były kryteriami włączenia: bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\mu\text{l}$; płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ i hemoglobina ≥ 9 g/dl. Z hematologicznymi działaniami niepożądanymi radzono sobie za pomocą monitorowania laboratoryjnego i modyfikacji dawki.

Niedokrwistość

W badaniu *MAGNITUDE* niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym (50,0%) i najczęściej obserwowanym zdarzeniem stopnia 3-4 (30,2%). Niedokrwistość występowała wcześniej w trakcie

terapii (mediana czasu do wystąpienia 59 dni). W badaniu *MAGNITUDE* przerwanie dawki wystąpiło u 22,6%, a zmniejszenie dawki u 13,7% pacjentów. Dwadzieścia siedem procent pacjentów otrzymało co najmniej jedno przetoczenie krwi związane z wystąpieniem niedokrwistości. Niedokrwistość była przyczyną odstawienia leku u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów (2,4%).

Trombocytopenia

W badaniu *MAGNITUDE* u 23,1% leczonych pacjentów wystąpiła małopłytkowość, a u 7,5% pacjentów małopłytkowość osiągnęła stopień 3.-4. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia pierwszego objawu wynosiła 56 dni. W badaniu *MAGNITUDE* małopłytkowość opanowano poprzez modyfikację dawki (przerwanie w 10,8% i zmniejszenie w 2,8%) oraz przetoczenie płytek krwi (2,4%), jeśli było to wskazane. Przerwanie leczenia wystąpiło u 0,5% pacjentów. W badaniu *MAGNITUDE* u 1,4% pacjentów wystąpiło zdarzenie krwotoczne nie zagrażające życiu.

Neutropenia

W badaniu *MAGNITUDE* u 15,1% pacjentów wystąpiła neutropenia, przy czym neutropenię stopnia 3-4 odnotowano u 6,6% pacjentów. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do pierwszego zgłoszenia neutropenii wynosiła 54 dni. Neutropenia doprowadziła do przerwania leczenia u 6,6% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,4%. Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu neutropenii. W badaniu *MAGNITUDE* u 0,9% pacjentów występowało współistniejące zakażenie.

Nadciśnienie

Nadciśnienie tętnicze jest działaniem niepożądanym dla obu składników produktu Akeega, a pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (utrzymującym się skurczowym ciśnieniem tętniczym [BP] ≥ 160 mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ≥ 100 mmHg) zostali wykluczeni we wszystkich badaniach dotyczących terapii skojarzonej. Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 33% pacjentów, z czego 15,6% miało stopień ≥ 3 . Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia wynosiła 60,5 dni. Nadciśnienie było kontrolowane za pomocą dodatkowych produktów leczniczych.

Pacjenci powinni mieć kontrolowane ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu Akeega, a ciśnienie krwi powinno być monitorowane podczas leczenia.

Zdarzenia sercowe

W badaniu *MAGNITUDE* częstość występowania TEAE zaburzeń pracy serca (wszystkich stopni) była podobna w obu ramionach, z wyjątkiem kategorii arytmii, gdzie zdarzenia niepożądane obserwowano u 13,7% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP i u 7,6% pacjentów w ramieniu placebo i AAP. Większa

częstość występowania arytmii była w dużej mierze spowodowana zdarzeniami o niskim stopniu nasilenia w postaci kołatania serca, tachykardii i arytmii przedsionkowej.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń arytmii wynosiła 105 dni w ramieniu niraparyb i AAP oraz 262 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia arytmii ustąpiły u 62% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP i u 63% osób w ramieniu placebo i AAP.

Częstość występowania niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, przewlekłej niewydolności serca, zastoinowej niewydolności serca wynosiła 2,4% w ramieniu niraparyb i AAP vs. 1,9% w ramieniu placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia AESI niewydolności serca wynosiła 206 dni w ramieniu niraparyb i AAP oraz 83 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia związane z niewydolnością serca ustąpiły u 20% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP oraz 25% pacjentów w ramieniu placebo i AAP.

Zgrupowany termin choroby niedokrwiennej serca (obejmujący preferowane terminy dławicy piersiowej, ostrego zawału serca, ostrego zespołu wieńcowego, niestabilnej dławicy piersiowej i miażdżycy tętnic wieńcowych) wystąpił u 4,2% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP w porównaniu z 4,3% w ramieniu placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia AESI choroby niedokrwiennej serca wynosiła 538 dni w ramieniu niraparyb i AAP i 257 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia związane z chorobą niedokrwinną serca ustąpiły u 78% pacjentów w obu ramionach.

Hepatotoksyczność

Całkowita częstość występowania hepatotoksyczności w badaniu *MAGNITUDE* była podobna w ramionach niraparyb i AAP (12,7%) oraz placebo i AAP (12,8%). Większość z tych zdarzeń stanowiło podwyższenie aminotransferaz małego stopnia. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,4% pacjentów, a zdarzenie stopnia 4. wystąpiło tylko u jednego pacjenta (0,5%). Częstość występowania SAE wynosiła również 0,9%. Mediana czasu do wystąpienia hepatotoksyczności w badaniu *MAGNITUDE* wynosiła 34 dni. Z hepatotoksycznością radzono sobie poprzez przerwanie dawkowania u 0,9% i zmniejszenie dawki u 0,5% pacjentów. W badaniu *MAGNITUDE* 0,5% pacjentów odstawiło leczenie z powodu hepatotoksyczności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych Akeega przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badania *MAGNITUDE* (N = 212).

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (1/10), często ($\geq 1/100$ do $\geq 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 209. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych (ChPL Akeega 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła	Często
	posocznica moczowa, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia	Bardzo często
	limfopenia	Często
	pancytopenia ⁷	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość (w tym anafilaksja) ⁷	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu, hipokaliemia	Bardzo często
	hipertriglicerydemia	Często
Zaburzenia psychiczne	bezsensowność	Bardzo często
	depresja, lęk	Często
	stan splątania, zaburzenia poznawcze ⁸	Niezbyt często
	zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Często
	zaburzenia smaku	Niezbyt często
	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posteriori reversible encephalopathy syndrome</i> , PRES) ⁷	Częstość nieznana
	tachykardia, kołatanie serca, migotanie przedsionków, niewydolność serca ¹ , zawał serca	Często
Zaburzenia serca	dusznica bolesna ² , wydłużenie odstępu QT	Niezbyt często
	nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	przełom nadciśnieniowy ⁷	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	niewydolność nadnerczy ⁹	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Bardzo często
	kaszel, zatorowość płucna, zapalenie płuc	Często
	krwotok z nosa	Niezbyt często
	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych ⁹	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, wymioty	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	ból brzucha ³ , dyspepsja, biegunka, wzdęcie brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach	Często
	zapalenie błony śluzowej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby ⁴	Często
	ostra niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ⁵	Często
	nadwrażliwość na światło	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, bóle stawów	Bardzo często
	bóle mięśniowe	Często
	miopatia ⁹ , rabdomioliza ⁹	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	hematuria	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, osłabienie	Bardzo często
	obrzęk obwodowy	Często
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często
	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	złamania ⁶	Bardzo często

1 obejmuje zastoinową niewydolność serca, serce płucne, dysfunkcję lewej komory;

2 obejmuje chorobę wieńcową, ostry zespół wieńcowy;

3 obejmuje ból w górnej części brzucha;

4 obejmuje ostre zapalenie wątroby, piorunujące, cytolizę wątrobową, hepatotoksyczność;

5 obejmuje wysypkę, rumień, zapalenie skóry, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową;

6 obejmuje osteoporozę i złamania związane z osteoporozą;

7 nie obserwowano podczas stosowania produktu Akeega. Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu monoterapii niraparybem;

8 nie obserwowano podczas stosowania produktu Akeega. Zgłaszane podczas monoterapii niraparybem;

9 Nie obserwowano podczas stosowania produktu Akeega. Zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu monoterapii abirateronem.

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

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

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2023).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Akeega są niedokrwistość, podwyższenie ciśnienia tętniczego, zaparcia, zmęczenie, nudności, małopłytkowość, duszność, bóle pleców, spadek apetytu, neutropenia, bóle stawów, wymioty, hipokaliemia, zawroty głowy (*dizziness*), bezsenność, hiperglikemia oraz zakażenie układu moczowego. Do najcięższych zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia należą niedokrwistość, podwyższenie ciśnienia tętniczego, małopłytkowość, neutropenia oraz podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej. Produktu Akeega nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz nie wolno go podawać w skojarzeniu z radem-223. Lek nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet. Z uwagi na ryzyko dla nienarodzonego dziecka, pacjenci powinni stosować antykoncepcję podczas stosunku seksualnego z kobietą w ciąży lub mogącą zajść w ciążę (EMA 2023).

Przejrzano również dokumenty Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępne na stronie EMA i odnaleziono cztery komunikaty dla niraparybu + octanu abirateronu:

- komunikat dotyczący opracowania planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *risk management plan*) przed dopuszczeniem leku do stosowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (PRAC 2023);
- komunikat dotyczący zaakceptowania decyzji CHMP dotyczącej rejestracji leku do stosowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (PRAC 2022a);
- komunikat dotyczący przedstawienia informacji zawartych w EPAR (PRAC 2023b);
- komunikat dotyczący oceny wykonywalności procedury PASS (z ang. *post-authorisation safety studies*) prowadzonej w celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów pierwotnych (SPM), w tym MDS/AML u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego leczonych produktem leczniczym Akeega (PRAC 2023c).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów) działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne: niedokrwistość, limfopenia, leukopenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, małopłytkowość, podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zaparcia, nadciśnienie, nudności, neutropenia, podwyższenie stężenia kreatyniny, hiperkaliemia, hipokaliemia, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej, obrzęki, duszność, spadek apetytu, wymioty, zawroty głowy, COVID-19, bóle głowy, ból brzucha, krwotoki, zakażenia układu moczowego, kaszel, bezsenność, podwyższenie bilirubiny, spadek masy ciała, arytmia, upadki, gorączka (FDA 2023). Na stronie FDA odnaleziono również komunikat o zarejestrowaniu produktu Akeega w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem mCRPC z obecnością mutacji BRCA, w którym podsumowano informacje na temat bezpieczeństwa leczenia NIR + AAP na podstawie badania *MAGNITUDE*. Wymieniono najczęstsze ($\geq 20\%$) AEs odnotowane u pacjentów biorących udział w badaniu: niedokrwistość, limfopenia, leukopenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, małopłytkowość, podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zaparcia, nadciśnienie, nudności, neutropenia, podwyższenie stężenia kreatyniny, hiperkaliemia, hipokaliemia, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej. 27% pacjentów z kohorty 1 leczonych NIR + AAP wymagało transfuzji krwi, w tym u 11% chorych konieczne były wielokrotne przetoczenia (FDA 2023a).

Przeszukano również strony, na których raportowane są zdarzenia niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem danego leku: *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikujące informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, bazę *VigiAccess™*, prowadzoną przez WHO Uppsala Monitoring Centre oraz bazę *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS). W żadnej

z wymienionych baz nie odnaleziono danych dla ocenianej interwencji (niraparyb + octan abirateronu) (*EudraVigilance 2023, VigiAccess 2023, FDA 2023b*).

Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w populacji docelowej, czyli u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA1/2 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Włączano również próby, w których populacja docelowa stanowiła część populacji ogólnej pacjentów w badaniu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov wpisano kwerendę „niraparib AND abiraterone acetate | prostate cancer”, w bazie clinicaltrialsregister.eu: „niraparib AND abiraterone acetate AND prostate cancer”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy oraz próby, w których leczono pojedynczych pacjentów w ramach rozszerzonego dostępu przed rejestracją leku. Wyszukiwanie przeprowadzono 15.11.2023 r. i otrzymano 11 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 6 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

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

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 210. Badania w toku oceniające Akeega (niraparyb + octan abirateronu).

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03903835 EudraCT: 2018-002350-78	ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer	Metodyka: wieloramienne, adaptacyjne badanie z randomizacją, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków (niraparyb + AAP, enzalutamid, abirateron, karboplatyna, kabazytaksel, docetaksel) w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (hormonowrażliwy lub oporny na kastrację), jako czynniki stratyfikacyjne uwzględniono czynniki o znaczeniu prognostycznym (właściwości guza lub mutacje	Rozpoczęcie: 01.02.2019 Zakończenie: 12.2026 Liczba uczestników: 750 Sponsor: Instytut Karolinska Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		genetyczne) wpływające na odpowiedź na leczenie	

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych: *Alameddine 2023*, *Antonarakis 2020*, *Bowling 2023*, *Fazekas 2023*, *Messina 2023*, *Ratta 2020* oraz *Yanagisawa 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej terapii NIR+AAP.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące NIR+AAP vs PBO+AAP – badanie *MAGNITUDE* [NCT03748641], dla którego dane prezentują publikacje *Chi 2023*, *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* (abstrakt i prezentacja), *Chi 2023c*, a także dodatkowe materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny (CSR).

Bezpośrednie porównanie z ENZ nie było możliwe, wykonano więc porównanie pośrednie NMA (metaanaliza sieciowa), w którym wykorzystano następujące badania:

- badanie *COU-AA-302* [NCT00887198] – publikacje *Basch 2013*, *Cella 2016*, *Morris 2015*, *Ryan 2013*, *Ryan 2015*, *Smith 2015*, *Rathkopf 2014*, *Teply 2019*;
- badanie *COU-AA-302 Asia* [NCT01591122] – publikacja *Ye 2017*;
- badanie *HEAT* [CTR: 2017-000099-27] – publikacje *Ternov 2019*, *Ternov 2022*;
- badanie *Khalaf 2019* – publikacje *Khalaf 2019*, *Khalaf 2019a*;
- badanie *PREVAIL* [NCT01212991] – publikacje *Armstrong 2020*, *Beer 2014*, *Beer 2017*, *Kim 2017*, *Loriot 2015*, *Rathkopf 2018*;
- badanie *PREVAIL Asia* [NCT01212991] – publikacja *Pu 2022*.

Próbie porównania z OLA wykonano na podstawie badania *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020*, *Hussain 2020*, *Thiery-Vuillemin 2022*.

NIR+AAP vs PBO+AAP – badanie RCT *MAGNITUDE*

Badanie *MAGNITUDE* to międzynarodowa (w tym kilka ośrodków z Polski), wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, porównująca NIR+AAP z PBO+AAP. Do badania *MAGNITUDE* włączano dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego (uwidocznienie zmian przerzutowych w TK lub MRI lub w badaniu scyntygraficznym kości), opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (kastracyjne stężenie testosteronu przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną), w stadium sprawności ECOG 0-1. Chorzy nie mogli wcześniej otrzymywać inhibitorów PARP, leczenie systemowe (hormonoterapia nowej generacji,

np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid, a także docetaksel) było zakazane na etapie mCRPC, z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia abirateronem (do 4 miesięcy prze randomizacją na etapie mCRPC, pod warunkiem braku cech progresji PSA na tym leczeniu u pacjentów otrzymujących AAP powyżej 2 miesięcy). Wcześniejsze leczenie systemowe przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka (mCSPC) lub opornego na kastrację, bez przerzutów (nmCRPC) było dozwolone. Stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC stanowiło kryterium wykluczające. W badaniu *MAGNITUDE* w ramach kohorty 1 włączono chorych z mutacjami genów HRR (N = 423), natomiast pacjenci z mutacją genu BRCA1/2 stanowili część kohorty HRR+: 225 pacjentów (53,2%) – liczebność grup NIR+AAP vs PBO+AAP wynosiła odpowiednio 113 vs 112 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że obecność mutacji BRCA1/2 stanowiła czynnik stratyfikacji i była uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie u pacjentów BRCA1/2, dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+.

Mediana wieku była równa 67 lat w grupie interwencji i 68 lat w grupie kontrolnej. W grupie NIR+AAP odnotowano większy odsetek pacjentów ze stosunkowo gorszym stanem sprawności, równym 1 wg skali ECOG – 38,9% w porównaniu do grupy PBO+AAP – 28,6%. W momencie rozpoczęcia badania w grupie interwencji u 87,6% pacjentów stwierdzono występowanie przerzutów do kości oraz u 23,0% pacjentów – do narządów wewnętrznych, najczęściej do płuc i wątroby. W grupie kontrolnej (PBO+AAP) u 83,0% chorych odnotowano przerzuty do kości oraz u 19,6% chorych przerzuty do narządów wewnętrznych. Dwadzieścia trzy procent chorych w grupie NIR+AAP i 25,9% chorych w grupie PBO+AAP leczono wcześniej chemioterapią opartą na taksanach na etapie mHSPC. Niewielki odsetek pacjentów otrzymał wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC (NIR+AAP vs PBO+AAP, 5,3% vs 4,5%). Stosowanie w AAP w mCRPC, dopuszczone protokołem, trwające <4 miesięcy odnotowano u 26,5% pacjentów w grupie interwencji oraz u 25,9% w grupie kontrolnej. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów były w większości zbalansowane. Jednak w grupie NIR+AAP odnotowano częstsze występowanie niekorzystnych czynników prognostycznych takich jak gorszy stan sprawności wg ECOG oraz obecność przerzutów do narządów wewnętrznych.

Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad, a ryzyko występowania błędu systematycznego oceniono na niskie przy użyciu narzędzia RoB2.

W protokole badania dopuszczano *cross-over* – możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy placebo na leczenie niraparybem oraz AAP. Polegało to na zniesieniu zaślepienia i oznaczało przejście pacjenta do fazy przedłużonej obserwacji. Konieczne było spełnienie przez pacjenta wymagań: kontynuowanie

udziału w badaniu w momencie zmiany, dostarczenie pisemnej zgody, prawidłowa czynność narządów wewnętrznych zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi, status ECOG równy 0-1.

W momencie przeprowadzania niniejszej analizy dostępne były wyniki dwóch analiz *interim*: pierwszej (IA1) dla okresu obserwacji 16,7 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 (18,6 miesięcy, zakres: 0,3-29,0, w kohorcie HRR+) z datą odcięcia danych 08.10.2021 r., drugiej (IA2) dla okresu obserwacji 24,8 miesięcy (zakres: 0,5-36,8) w podgrupie BRCA1/2 (26,8 miesięcy, zakres: 0,3-37,1, w kohorcie HRR+) z datą odcięcia 17.06.2022 r., a także analizy końcowej dla okresu obserwacji 35,9 miesięcy w podgrupie BRCA1/2 z datą odcięcia danych 15.05.2023 r.

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, zaprezentowano wyniki oceny w populacji docelowej raportu, czyli u chorych z mutacją BRCA1/2. Natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie mITT, czyli w obrębie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (w tym wypadku byli to wszyscy pacjenci poddani randomizacji). Liczebność grup w analizie bezpieczeństwa wyniosła: dla grupy interwencji, NIR+AAP: N = 212, oraz dla grupy kontrolnej, PBO+AAP: N = 211. Wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano dla całej populacji HRR+.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W momencie pierwszej analizy *interim* przy medianie obserwacji wynoszącej 16,7 miesięcy dla podgrupy BRCA1/2 wystąpiło 27 zgonów (23,9%) w NIR+AAP oraz 29 zgonów (25,9%) w PBO+AAP. Wyniki były niedojrzałe i w żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta. Również w dłuższym okresie obserwacji (mediana 24,8 miesięcy w podgrupie BRCA1/2) wyniki OS nadal nie były wystarczająco dojrzałe (wystąpiło odpowiednio 43 [38,1%] i 49 [43,8%] zgonów) i choć wskazywały na przewagę ze stosowania NIR+AAP względem kontroli (mediana rPFS 29,3 miesiąca vs 28,6), jednak nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,58; 1,34), p = 0,5505; także w analizie wieloczynnikowej: HR = 0,68 (95% CI: 0,45; 1,05), p = 0,0793. W momencie analizy końcowej, dla mediany okresu obserwacji w podgrupie BRCA1/2 wynoszącej 35,9 miesięcy, wyniki potwierdziły większą korzyść ze stosowania NIR+AAP względem kontroli – mediana OS chorych leczonych NIR+AAP wyniosła 30,4 miesięcy, w porównaniu do 28,6 miesięcy w grupie kontrolnej. Oszacowany hazard względny zgonu, co prawda nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na korzyść terapii NIR+AAP: HR = 0,788 (95% CI: 0,554; 1,120), p = 0,1828.

W związku z obserwowanymi różnicami pomiędzy analizowanymi grupami w stosowaniu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, wynikającymi z m.in. z możliwości *cross-over* w badaniu i stosowania inhibitorów PARP w ramieniu kontrolnym po progresji, co może zaburzać wyniki OS, autorzy badania wykonali zaplanowaną wcześniej analizę metodą IPCW, uwzględniającą różnice w wyjściowych charakterystykach i różnice w kolejnych terapiach. W analizie tej zaobserwowano wyraźny trend wskazujący na istotne wydłużenie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP. [REDACTED]

[REDACTED] W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej dopasowanie na wyjściowo niedopasowane charakterystyki, w momencie analizy końcowej również wykazano istotne wydłużenie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: **HR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95), p = 0,02**.

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), pierwszorzędowy punkt końcowy. Ten punkt końcowy definiowano jak czas od randomizacji do radiograficznej progresji choroby, czyli progresji zmian przerzutowych w tkankach miękkich w TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zmian przerzutowych w kościach uwidocznioma w scyntygrafii kości – zgodnie z kryteriami PCWG3.

W momencie drugiej analizy *interim* w ocenie wykonywanej przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BIRC) w populacji docelowej raportu, czyli podgrupie z mutacją BRCA1/2, mediana rPFS wynosiła 19,5 miesiąca w grupie NIR+AAP, w porównaniu do 10,9 miesiąca w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby lub zgonu w danym czasie, o 45% mniejsze w grupie NIR+AAP w porównaniu do grupy PBO+AAP: **HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), p = 0,0007**. Analiza w ocenie lokalnej potwierdziła istotną statystycznie korzyść ze stosowania NIR+AAP: **HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,67), p < 0,0001**. [REDACTED]

Czas do progresji objawów (TSP). W populacji BRCA1/2 w momencie IA2 mediana TCC w grupie NIR+AAP nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 23,6 miesiąca. Oszacowany hazard względny pomiędzy grupami interwencji a kontroli wskazywał na istotną statystycznie korzyść ze stosowania niraparuby: **HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,85), p = 0,0071**. W analizie końcowej potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie TSP w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, **HR = 0,562 (95% CI: 0,371; 0,849), p = 0,0056**.

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). W populacji BRCA1/2 w momencie IA2 mediana TCC w grupie NIR+AAP nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 27,3 miesiąca. Wykazano

znamiennie statystycznie zmniejszenie ryzyka w danym czasie konieczności rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami przy zastosowaniu NIR+AAP: HR = 0,56 (95% CI: 0,35; 0,90), p = 0,0152. W analizie końcowej również wykazano istotne statystycznie wydłużenie TCC w grupie NIR+AAP względem grupy kontrolnej: HR = 0,598 (95% CI: 0,387; 0,924), p = 0,0192.

Czas do progresji PSA (TPSA), czyli czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3. Na etapie IA2 wykazano, że leczenie NIR+AAP istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji PSA w porównaniu do PBO+AAP: HR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,70), p < 0,0001. Mediany czasu do progresji PSA wyniosły 18,4 i 9,2 miesiące odpowiednio w grupach interwencji i kontroli. [REDACTED]

Odpowiedź na leczenie (ORR). Ocenę przeprowadzono w populacji z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1 w momencie włączenia. Liczebność analizowanej populacji wynosiła dla podgrupy BRCA1/2: N = 56 w grupie NIR+AAP oraz N = 48 w PBO+AAP. Odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą – CR lub odpowiedź częściową – PR) w momencie pierwszej analizy *interim* uzyskano u 52% pacjentów w grupie NIR+AAP oraz u 31% w grupie PBO+AAP. Wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP: RB = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 3; 50), p = 0,0433. Poszczególne rodzaje odpowiedzi, CR i PR, również występowały częściej w grupie NIR+AAP niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. W momencie IA2 odpowiedź na leczenie (CR lub PR) uzyskało więcej pacjentów leczonych NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP: 50,0% vs 31,3%, RB = 1,60 (95% CI: 0,98; 2,62), p = 0,0626, ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. [REDACTED]

Ocena jakości życia, punkty oceniane przez pacjenta (PROs). W momencie rozpoczęcia badania wyniki dotyczące jakości życia (HRQoL) były porównywalne pomiędzy grupami i większość pacjentów raportowała stosunkowo niewielkie nasilenie objawów oraz związane z tym ograniczenia w funkcjonowaniu. W badaniu oceniano mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia w trakcie leczenia, czyli do wystąpienia minimalnej klinicznie istotnej zmiany (MCID) wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza.

W badaniu *MAGNITUDE* zaobserwowano widoczny trend wskazujący na wydłużanie czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3) w grupie NIR+AAP względem grupy PBO+AAP, HR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,25) w FA u pacjentów z mutacją BRCA1/2, ale wynik nie był istotny statystycznie [REDACTED]. Stwierdzono również wydłużenie czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (zmiana wyniku BPI-SF, pyt. 9) u pacjentów z mutacją BRCA1/2 w grupie NIR+AAP vs PBO+AAP, HR = 0,77 (95% CI: 0,48; 1,23) w FA, wynik również statystycznie nieistotny [REDACTED]. Ponadto oceniano również czas do ogólnego pogorszenia jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – za istotne klinicznie pogorszenie jakości życia przyjęto uzyskanie całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P ≤ 10 (FACT-P Total Score). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego w IA2, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,50), $p = 0,7144$, a w trakcie całego prezentowanego okresu obserwacji zmiana wyniku nie przekroczyła progu MCID. Ogółem w trakcie badania jakość życia pacjentów nie uległa istotnej zmianie.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano w populacji ogólnej badania (kohorta HRR+). Częstość występowania AEs zaobserwowana w drugiej analizie *interim* była zgodna z wynikami pierwszej analizy *interim* oraz z znanym profilem bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Również w końcowej analizie [FA] zaznaczono, że nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Mediana czasu leczenia dla drugiej analizy *interim* była równa 17,9 miesiąca dla grupy NIR+AAP oraz 15,2 miesiąca dla grupy PBO+AAP, a w analizie końcowej czas leczenia wynosił odpowiednio 20,2 i 15,2 miesięcy. Zaprezentowane wyniki dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych dotyczą odcięcia w momencie analizy końcowej, a wyniki dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych – drugiej analizy *interim*.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 100,0% w grupie NIR+AAP oraz 97,2% w grupie PBO+AAP, a ciężkich zdarzeń niepożądanych odpowiednio: 47,2% oraz 30,8%. Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) stwierdzono istotnie większe ryzyko występowania:

- TEAEs ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06), p = 0,0229, NNH = 36 (95% CI: 20; 231),
- TEAEs związanych z leczeniem: RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 9),
- TEAEs ≥ 3 stopnia: RR = 1,45 (95% CI: 1,24; 1,69), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 8),
- SAEs: RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96), p = 0,0007, NNH = 7 (95% CI: 4; 14),
- AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia NIR/PBO: RR = 1,84 (95% CI: 1,41; 2,32), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 8); AEs prowadzących do redukcji dawki NIR/PBO: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 10); AEs prowadzących do zakończenia leczenia NIR/PBO: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95), p = 0,0006, NNH = 9 (95% CI: 6; 18),
- Zgonów z powodu AEs: RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), p = 0,0336, NNH = 18 (95% CI: 10; 159).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NIR+AAP vs PBO+AAP) w ryzyku występowania:

- Zgonów w trakcie leczenia: RR = 1,25 (95% CI: 0,75; 2,10), p = 0,3856.

Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych. Dla drugiej analizy *interim* przedstawiono częstość występowania AEs raportowanych z częstością > 10 % w grupie NIR+AAP. Do najczęściej odnotowanych zdarzeń należały: niedokrwistość (50,0%), nadciśnienie tętnicze (33,0%) i zaparcia (33,0%). Podczas stosowania ocenianej interwencji odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:

- Niedokrwistość: RR = 2,20 (95% CI: 1,66; 2,92), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 6),
- Nadciśnienie tętnicze: RR = 1,48 (95% CI: 1,08; 2,03), p = 0,0148, NNH = 10 (95% CI: 6; 44),
- Zaparcia: RR = 2,11 (95% CI: 1,46; 3,05), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 11),
- Zmęczenie: RR = 1,57 (95% CI: 1,11; 2,22), p = 0,0112, NNH = 10 (95% CI: 6; 38),
- Nudności: RR = 1,67 (95% CI: 1,12; 2,50), p = 0,0124, NNH = 11 (95% CI: 6; 43),
- Małopłytkowość: RR = 2,44 (95% CI: 1,50; 3,96), p = 0,0003, NNH = 8 (95% CI: 5; 15),
- Dusznosc: RR = 2,70 (95% CI: 1,51; 4,84), p = 0,0008, NNH = 9 (95% CI: 6; 20),
- Spadek apetytu: RR = 2,19 (95% CI: 1,23; 3,91), p = 0,0081, NNH = 12 (95% CI: 7; 41),
- Neutropenia: RR = 2,12 (95% CI: 1,19; 3,80), p = 0,0114, NNH = 13 (95% CI: 8; 49),
- Wymioty: RR = 1,93 (95% CI: 1,09; 3,42), p = 0,0246, NNH = 15 (95% CI: 8; 92),
- Zawroty głowy (*dizziness*): RR = 2,07 (95% CI: 1,10; 3,90), p = 0,0247, NNH = 16 (95% CI: 9; 97),
- Bezsenność: RR = 2,99 (95% CI: 1,37; 6,49), p = 0,0058, NNH = 14 (95% CI: 8; 40),
- Leukopenia: RR = 4,58 (95% CI: 1,77; 11,82), p = 0,0017, NNH = 12 (95% CI: 8; 27),

- Spadek masy ciała: **RR = 3,13 (95% CI: 1,37; 7,17), p = 0,0070, NNH = 15 (95% CI: 9; 44),**
- Limfopenia: **RR = 5,47 (95% CI: 1,92; 15,61), p = 0,0015, NNH = 12 (95% CI: 8; 26).**

Podczas stosowania NIR+AAP odnotowano istotnie rzadsze występowanie następujących zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia:

- Upadek (*fall*): **RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98), p = 0,0427; NNT = 17 (95% CI: 9; 289).**

Dla większości kategorii AEs o nasileniu 3-4 nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podczas stosowania NIR+AAP odnotowano jedynie istotnie większe ryzyko występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia:

- Niedokrwistość: **RR = 3,54 (95% CI: 2,17; 5,76), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7),**
- Małopłytkowość: **RR = 3,18 (95% CI: 1,19; 8,54), p = 0,0213, NNH = 20 (95% CI: 11; 94),**
- Neutropenia: **RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), p = 0,0452, NNH = 24 (95% CI: 13; 322).**

Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania następujących kategorii zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w grupie interwencji (NIR+AAP):

- Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej: **RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), p = 0,0347, NNT = 22 (95% CI: 13; 58).**

W badaniu nie odnotowano przypadków przełomu nadciśnieniowego, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) oraz MDS/AML. Częstość występowania zatorowości płucnej nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (4 przypadki [1,9%] w grupie NIR+AAP vs 2 [0,9%] w grupie PBO+AAP).

Podano, że profil bezpieczeństwa w podgrupie BRCA1/2 był zgodny z zaobserwowanym w populacji ogólnej (kohorta HRR+), z wyjątkiem częstości występowania nadciśnienia 3 stopnia, odnotowanego częściej w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji (NIR+AAP vs PBO+AAP, 13,3% vs 15,2%).

W końcowej analizie przedstawiono jedynie szczątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa, ale wspomniano, że nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

NIR+AAP vs ENZ – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących niraparyb + AAP z enzalutaminem (ENZ) przeprowadzono porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej NMA. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO [w zależności od badania

komparator PBO stanowiło placebo lub placebo + prednizon, PBO+P – w przypadku badań oceniających octan abirateronu z prednizonem lub prednizolonem], natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim w większości charakteryzowały się bardzo dobrą jakością – 5/5 punktów w skali Jadad; jedynie badania *HEAT* i *Khalaf 2019* ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną ocenę na 3 punkty. W badaniach stwierdzono niskie ryzyko występowania błędu systematycznego w ocenie ROB2, z wyjątkiem badań *HEAT* i *Khalaf 2019* – w których stwierdzono średnie ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych (ze względu na brak zaślepienia). Badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych, jedynie badanie *Khalaf 2019* prowadzono w układzie grup naprzemiennych – w analizie wykorzystano tylko wyniki z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia.

Do badań włączono chorych na mCRPC. Należy zwrócić uwagę, że tylko w badaniu *MAGNITUDE* wymagano obecności mutacji genów HRR. Dla pozostałych leków nie ma takich wymogów, więc wyniki dotyczą populacji ogólnej, bez wyróżnienia chorych z mutacją BRCA1/2. Jest to ograniczenie prezentowanego porównania pośredniego, gdyż efektywność kliniczna enzalutamidu (jak również innych interwencji w węzłach łączących) została oceniona w populacji ogólnej (zawierającej w pewnym udziale chorych z mutacjami BRCA1/2), ale bez wyróżniania wyników w tej gorzej rokującej podgrupie, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

Badania były zróżnicowane pod względem liczebności analizowanej populacji – najliczniejsze było badanie *PREVAIL*, w którym analizowano ponad 1700 pacjentów, jak i *COU-AA-302*, oceniające ponad 1000 chorych, a najmniej pacjentów włączono do badań *HEAT*, *Khalaf 2019* i *MAGNITUDE* (podgrupa BRCA1/2) – około 200 chorych.

Badania charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji, w większości oprócz wyniku końcowego dostępne były również analizy *interim*. Kontynuowano w nich ocenę do momentu wykazania założonej w protokole istotności statystycznej dla analiz *interim* i w momencie jej wykazania przerywano badanie (zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ – badania *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*). Wcześniejsze zakończenie badania wiązało się z zakończeniem wykonywania oceny centralnej, co wiązało się również z zakończeniem oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wcześniejsze zakończenie zbierania danych skutkowało tym, że obserwacje były wczesne i częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie była niska. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w dwóch wariantach analizy:

- Wariant podstawowy – w populacji chorych na mCRPC, z mutacjami genu *BRCA1/2*, lub populacji ogólnej w przypadku braku wyników w populacji z mutacjami, bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej,
- Analiza wrażliwości – uwzględniająca dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej (*PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*).
- Analiza wrażliwości – z uwzględnieniem badania *Khalaf 2019* (jedyne bezpośrednio porównującego AAP z ENZ w zakresie twardych klinicznych punktów końcowych) – zawierającego ocenę PFS o szerszej definicji, gdzie obok progresji radiologicznej uwzględniano także progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. W badaniu tym nie sprecyzowano czy ocena PFS wykonywana była lokalnie czy centralnie, w związku z czym badanie to rozpatrywano w obydwu analizach.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Zastosowanie NIR+AAP wydłużyło przeżycie całkowite w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego: HR = 0,77 (95% CrI: 0,52; 1,14) – wynik zbliżony liczbowo do odnotowanego w porównaniu bezpośrednim NIR+AAP vs AAP+PBO.

Należy przy tym uwzględnić, że w przypadku badania *MAGNITUDE* okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w *MAGNITUDE* vs 69 mies. w *PREVAIL* oraz 49,2 mies. w *COU-AA-302*). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami *BRCA1/2*, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy: HR = 0,78 (95% CrI: 0,53; 1,16).

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna. NIR+AAP w porównaniu do ENZ wydłużył rPFS w ocenie lokalnej, ale wyniki nie osiągnęły progu statystycznej znaczenia: HR = 0,77 (95% CrI: 0,51; 1,17). Efekt obserwowany dla porównania pośredniego NIR+AAP z ENZ był spójny z tym odnotowanym w porównaniu bezpośrednim z AAP+PBO i w obydwu przypadkach wskazywał na wydłużenie rPFS. Należy zauważyć, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami *BRCA1/2*, która

stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki konserwatywne dla NIR+AAP.

W analizie wrażliwości uwzględniającego badanie *Khalaf 2019* (o szerszej definicji PFS, uwzględniającej także progresję PSA, ale będącym jedyną próbą bezpośrednio porównującą AAP vs ENZ w zakresie tego twardego punktu końcowego) potwierdzono i wzmocniono wyniki analizy podstawowej: HR = 0,54 (95% CrI: 0,09; 3,26).

Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna. W analizie podstawowej nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami, NIR+AAP vs ENZ, w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (rPFS) w ocena centralnej: HR = 1,24 (95% CrI: 0,79; 1,96). Jak wspomniano powyżej należy zwrócić uwagę, że w badaniach dla komparatorów oceniany efekt obserwowano w populacji ogólnej bez wyróżnionej podgrupy z mutacją BRCA1/2, przez co wyniki mogą być konserwatywne dla terapii NIR+AAP. Co więcej warto również podkreślić, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* ocena centralna była zakończona wcześniej, na etapie zaplanowanych pierwszych analiz *interim* (jednorazowy odczyt w okresie obserwacji), co spowodowało, że w badaniach tych była mała liczba zdarzeń i dane były niedojrzałe (mediany PFS nie zostały osiągnięte), w przeciwieństwie do badania *MAGNITUDE*, gdzie ocena była wykonywana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń. Dodatkowo wynik porównania pośredniego mocno zależał od wzajemnej relacji wyników AAP i ENZ vs grupy kontrolne odnotowanych w badaniach bezpośrednich, na co wskazuje wpływ uwzględnienia w analizie wrażliwości badania *Khalaf 2019*, gdzie odnotowano zbliżoną skuteczność obu interwencji.

Dla tego punktu końcowego wykonano 3 analizy wrażliwości – (i) analizę uwzględniającą szerszą definicję PFS z badania *Khalaf 2019*: HR = 0,71 (95% CrI: 0,05; 9,41); (ii) analizę uwzględniającą badania prowadzone w populacji azjatyckiej: HR = 1,02 (95% CrI: 0,05; 17,59), a także (iii) analizę uwzględniającą oba powyższe: HR = 0,69 (95% CrI: 0,08; 5,61), które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej.

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). W przeprowadzonej analizie podstawowej nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ w ocenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): HR = 1,04 (95% CrI: 0,64; 1,70). Należy jednak pamiętać, że w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie

wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Uwzględnienie w analizie badań z populacją azjatycką nie zmieniło wnioskowania głównej analizy, HR = 1,05 (95% CrI: 0,64; 1,70).

Czas do progresji PSA (TPSA). NIR+AAP wydłużał czas do progresji PSA w porównaniu do ENZ, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej, zarówno w analizie podstawowej: HR = 0,68 (95% CrI: 0,04; 12,03); jak i analizie wrażliwości z populacją azjatycką: HR = 0,64 (95% CrI: 0,09; 4,60).

Odpowiedź na leczenie (ORR). W analizie podstawowej terapia NIR+AAP charakteryzowała się istotnie statystycznie mniejszą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do ENZ, **OR = 0,19 (95% CrI: 0,06; 0,59)**. Co prawda podobny odsetek pacjentów w leczonych NIR+AAP w badaniu *MAGNITUDE* i leczonych ENZ w badaniu *PREVAIL* uzyskał ORR (odpowiednio 50,0% i 58,8%) – efekt obserwowany dla NIR+AAP i ENZ był spójny liczbowo, w obydwu przypadkach wskazujący na istotną korzyść tych leków względem komparatora, jednak bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie kontrolnej badania *PREVAIL* w porównaniu do odsetka ORR w grupie kontrolnej *MAGNITUDE* (5,0% vs 31,3%) mógł wpłynąć na istotność różnic pomiędzy NIR+AAP a ENZ. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali AAP, podczas gdy w *PREVAIL* kontrolę stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302*, łączącym AAP z PBO [porównanie AAP vs PBO+P], odsetki ORR również były bardzo niskie (6,6% vs 3,0%) i dużo niższe niż u chorych otrzymujących AAP w badaniu *MAGNITUDE* (w którym częstość ORR dla AAP wyniosła 31,3%), co wzmacniało siłę efektu porównania z ENZ. Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* centralnie wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie zakończono po jednokrotnym pomiarze (zniesiono zaślepienie i umożliwiono przejście chorym z grup kontrolnych na terapię AAP lub ENZ) na bardzo wczesnym etapie analiz *interim* (odpowiednio w IA1 i IA2), więc odnotowano małą częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupach kontrolnych, które stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji dla tej oceny był o kilka miesięcy krótszy niż w badaniu *MAGNITUDE* (odpowiednio 22,2 i 24,8 miesięcy), co może być przyczyną tak dużej różnicy w częstości ORR w grupach AAP (6,6% vs 31,3%). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

W wyniku analizy wrażliwości z populacją azjatycką stwierdzono podobne wnioskowanie: **OR = 0,22 (95% CrI: 0,07; 0,67)**.

Ocena jakości życia wykonywana była na podstawie oceny czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia wyników (czyli wystąpienia minimalnej istotnej klinicznie zmiany) kwestionariuszy oceniających: czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3), czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) oraz czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score. Zarówno w analizach podstawowych, jak i w analizach wrażliwości (uwzględniających badania prowadzone w populacji azjatyckiej), nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami NIR+AAP vs ENZ.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa zaplanowano zestawienie ogólnych kategorii AEs oraz poszczególnych kategorii zdarzeń opisanych jako najczęstsze lub o szczególnym znaczeniu klinicznym. Porównanie pośrednie wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej, a w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń – klasyczną metodą Buchera. Dla ogólnych kategorii zdarzeń możliwe było porównanie ryzyka występowania: AEs ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AEs ≥ 3 stopnia, zakończenia leczenia z powodu AEs oraz zgonów z powodu AEs. Analizę przeprowadzono w wariantach podstawowym oraz w wariantach dodatkowych, uwzględniającym dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej.

Wariant podstawowy

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne zwiększenie, względem ENZ, ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: **OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63)**,
- AEs ≥ 3 stopnia: **OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80)**,
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: **OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41)**.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05); p = 0,4042 [analiza metodą Buchera],
- Zgony z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze, podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia, zmęczenie bez względu na stopień nasilenia). Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania:

- Hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10)**,
- Zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39)**.

Analiza wrażliwości, uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej

Dla większości ocenianych kategorii zdarzeń (ogólnych oraz poszczególnych) różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie. Podczas stosowania NIR+AAP zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących kategorii zdarzeń niepożądanych:

- Zakończenie leczenia z powodu AEs: **OR = 4,65 (95% CrI: 2,15; 10,48)**,
- Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 10,83 (95% CrI: 2,85; 56,15)**,
- Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia): **OR = 3,73 (95% CrI: 1,45; 9,98)**.

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania:

- Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia, ze strony badania *MAGNITUDE* (NIR+AAP): analiza w podgrupie BRCA1/2: **OR = 0,33 (95% CrI: 0,12; 0,94)**.

NIR+AAP vs olaparyb w monoterapii – zestawienie badań *MAGNITUDE* i *PROfound*

Populację wnioskowaną dla terapii NIR+AAP stanowią pacjenci bez wcześniejszego leczenia antyandrogenami nowej generacji na etapie mCRPC i bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami maksymalnie przez 4 miesiące – gdy po potwierdzeniu obecności mutacji BRCA1/2 jest możliwość przejścia na terapię NIR+AAP). Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana populacja obejmuje grupę pacjentów, którzy

otrzymują substancje te leki hormonalne nowej generacji na wcześniejszych etapach choroby (mHSPC, nmCRPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Z kolei olaparyb może być stosowany u chorych na mCRPC z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, bez określania stadium choroby, gdzie ta progresja może wystąpić (mHSPC, nmCRPC, mCRPC). Oba inhibitory PARP (NIR+AAP oraz OLA) są wskazane dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2.

W związku z tym **olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby** (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania NIR+AAP i jest to populacja dedykowana jedynie olaparybowi w monoterapii.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIR+AAP vs OLA. Odnaleziono natomiast badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound* [NCT02987543] – publikacje *de Bono 2020*, *Hussain 2020*, *Thiery-Vuillemin 2022*. Do badania włączano chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji (octan abirateronu i/lub enzalutamid), ich stosowanie dopuszczano na różnych etapach choroby, tj.: mCRPC, nmCRPC lub mHSCP – zatem potencjalnie przynajmniej w części obejmowało także populację wspólną z NIR+AAP. Wykonano zatem analizę porównawczą kryteriów selekcji do badań *MAGNITUDE* i *PROfound* oraz porównanie wyjściowych charakterystyk włączonych populacji w celu oceny zasadności i możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego NIR+AAP vs OLA.

Obecność mutacji BRCA1/2. Populację docelową dla obu inhibitorów PARP stanowią pacjenci z rozpoznaniem mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) BRCA1 lub BRCA2. Populacje ogólne badań *MAGNITUDE* oraz *PROfound* obejmowały pacjentów z obecnością różnych mutacji w genach HRR. W przypadku badania *MAGNITUDE* dostępne są wyniki w podgrupie pacjentów z potwierdzeniem mutacji BRCA1 lub BRCA2, stanowiącej 53% populacji ogólnej. Z kolei po stronie badania *PROfound* przedstawiono wyniki w kohorcie A, do której włączano chorych z obecnością mutacji BRCA1, BRCA2 lub ATM. Jedynie 64% pacjentów kohorty miało potwierdzoną mutację BRCA1 lub BRCA2, a pozostali pacjenci (36%) mieli potwierdzoną mutację ATM jako jedyną mutację lub współwystępującą z mutacjami w pozostałych genach HRR, ale innymi niż BRCA1 lub BRCA2 –

nie stanowią oni zatem populacji docelowej. W badaniu *PROfound* kohorta A (BRCA1, BRCA2 lub ATM) została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji BRCA1/2, stanowiących 64% całej kohorty.

Progresja na lekach hormonalnych nowej generacji przed mCRPC, brak progresji na etapie mCRPC. W *MAGNITUDE* 4,8% pacjentów otrzymywało uprzednio leczenie hormonalne nowej generacji, celowane na receptor androgenowy, zgodnie z kryteriami włączenia leczenie to mogło być zastosowane jedynie przed mCRPC – na etapie nmCRPC lub mHSPC. Z kolei w *PROfound*, zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci musieli mieć progresję na lekach hormonalnych nowej generacji – enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. Ci pacjenci, którzy otrzymali je na etapie mCRPC nie stanowią populacji wspólnej dla obu inhibitorów PARP (NIR+AAP nie może być wtedy zastosowany). W badaniu *PROfound* nie przedstawiono odsetka chorych w kohorcie A (BRCA1, BRCA2 lub ATM), którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Podano jedynie, że w łącznej populacji N = 387 (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów (3,35%), co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 (N = 140) daje hipotetycznie maksymalnie 5 chorych. **Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, wyróżnioną ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciągnięcie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny. Dodatkowo w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, zatem nawet proste zestawienie wartości liczbowych nie jest możliwe.**

ECOG i brak progresji na octanie abirateronu. Należy także uwzględnić, że w powyższych rozważaniach nie uwzględniono szerszych kryteriów odnośnie ECOG zastosowanych w badaniu *PROfound*, jak również konieczność wykluczenia z analizy pacjentów, u których doszło do progresji na octanie abirateronu na jakimkolwiek etapie choroby (zgodnie z kryteriami dla NIR+AAP), którzy to stanowili 52% populacji w badaniu *PROfound* – co w praktyce oznacza, że w badaniu dla olaparybu w monoterapii chorzy spełniający kryteria dla NIR+AAP to pojedyncze przypadki.

Wybór komparatora. Dodatkowo w badaniu *PROfound* w grupie kontrolnej stosowano leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub octan abirateronu), a jednocześnie kryterium włączenia była progresja na enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji) nie jest wskazana ani refundowane (kryteria wykluczające zarówno w programie lekowym dla enzalutamidu, jak również

w zapisach katalogu chemioterapii w przypadku octanu abirateronu). Należy więc uznać **wybór komparatora w badaniu *PROfound* za nieoptymalny**, że właściwym komparatorem jest chemioterapia.

W związku z powyższym, po dokładnej analizie i porównaniu populacji ocenianych w badaniach *MAGNITUDE* i *PROfound*, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania, **odstąpiono od wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA w monoterapii**, z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań.

12 Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Rak ten należy do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi (*Stelmach 2013*). Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych podczas stosowania terapii deprywacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego, niezwiązanego z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju CRPC (oporność na hormonoterapię może wynikać z alternatywnych źródeł androgenów) (*De Nunzio 2018*).

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród czynników ryzyka istotną rolę odgrywa wiek (*Krzemieński 2022*), występowanie rodzinne oraz pochodzenie etniczne pacjentów (*Krzemieński 2022, EAU 2023*), mutacje genetyczne (*Scott 2021*). W badaniach zidentyfikowano ponad 100 *loci*, które powiązano ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (i agresywnego przebiegu choroby). Najważniejsze z nich to mutacje zarodkowe (germinalne) lub somatyczne w genach zaangażowanych w naprawę uszkodzeń DNA (DDR, z ang. *DNA damage repair*) poprzez szlak naprawy rekombinacji homologicznej (HRR, z ang. *homologous recombination repair*) (*Scott 2021*). Zmiany te najczęściej identyfikowano w genach *BRCA 1/2, ATR, CHK1, CHK2, DSS1, RPA1, NBS1, FANCD2, FANCA, CDK12, PALB2, BRIP1, RAD51B, RAD51C, RAD51D* i *RAD5* (*EAU 2023, Scott 2021*).

Pomimo znaczącego postępu związanego z udostępnieniem leków antyandrogenowych nowej generacji oraz wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia pacjentów związanej z zastosowaniem leczenia ARPIs prognozy dla chorych na mCRPC są wciąż złe, w związku z czym pacjenci wciąż oczekują na nowe opcje terapeutyczne. Wykazano, że chorzy leczeni w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC obawiają się progresji choroby i wymieniają jej opóźnienie jako podstawową determinantę jakości życia. Istotne jest jednak dla nich również zapewnienie możliwe długiego czasu do pojawienia się zmian w kościach i konieczności zastosowania radioterapii oraz zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych czy zmęczenia wpływających negatywnie na jakość życia (*George 2023*). Z tego względu celowe jest udostępnienie już w pierwszej linii leczenia mCRPC terapii znamienne poprawiającej wyniki kliniczne i parametry typu PROs, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiążą się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somatyczne i/lub germinalne), które szczególnie niekorzystnie wpływają na przebieg choroby. U nosicieli mutacji *BRCA2* ryzyko względne wystąpienia raka gruczołu krokowego wzrasta od 2,2- do 8,6 razy w porównaniu do osób bez mutacji (*Hankey 1999, Delongchamps 2006, Li 2022, Nyberg 2022*). Ponadto w przypadku *BRCA2* badania retrospektywne wskazują, że rak występuje we wcześniejszym wieku, z wyższą punktacją w skali Gleasona, wyższym stopniem zajęcia węzłów chłonnych, występowaniem przerzutów odległych w momencie diagnozy oraz wyższą śmiertelnością związaną z rakiem gruczołu krokowego (*Castro 2015, Agalliu 2009, Mitra 2008, Tryggvadóttir 2007, Narod 2008, Nyberg 2020, Edwards 2010*). Podobnie w przypadku nosicieli mutacji *BRCA1* ryzyko raka gruczołu krokowego jest zwiększone nawet 3,7-krotnie (*Leongamornlert 2012*) i są obecne dowody na bardziej agresywny przebieg choroby nowotworowej przy takim podłożu molekularnym (*Castro 2013, Gallagher 2010*).

Opcje leczenia dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przed wprowadzeniem inhibitorów PARP były znacznie ograniczone i obejmowały głównie CHT lub leki hormonalne nowej generacji. Z tego względu prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z tymi mutacjami z zastosowaniem dostępnych terapii jest niskie, a prognozy bardzo złe – dochodzi do szybszej progresji choroby (w ciągu około 1,5 roku) i wcześniejszych zgonów (przeżycie całkowite < 3 lat) w porównaniu do pacjentów bez mutacji genów HRR (*Annala 2017, Annala 2018, Castro 2015, Castro 2019, Na 2017*). Z uwagi na brak możliwości szerokiego dostępu do testowania mutacji *BRCA1/2* wszyscy pacjenci z mCRPC leczeni są według tego samego algorytmu leczenia, obejmującego terapie standardowe, przy czym wiadomo, że leczenie to nie jest skuteczne w tej grupie pacjentów. Wybór właściwej terapii I linii jest szczególnie istotny, gdyż tylko około 40-50% pacjentów otrzyma II linię leczenia (*George 2020, Thurin 2022*). Niezaspokojoną potrzebą wśród pacjentów na mCRPC pozostaje wykrywanie mutacji *BRCA1/2* na możliwie wczesnym etapie choroby i udostępnienie tej grupie chorych jedynej dedykowanej im terapii oddziałującej na te mutacje poprzez więcej niż jeden szlak onkogenny.

Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest zatem udostępnienie chorym na mCRPC z mutacjami *BRCA1/2* niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) w skojarzeniu z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produkt leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu cząsteczek. Mutacje *BRCA 1/2* uwrażliwiają nowotwór na inhibitory PARP, odgrywające rolę w naprawie DNA, co prowadzi do apoptozy i śmierci komórki. Z kolei zahamowanie przeobrażenia receptorów androgenowych

również może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i dodatkowo uwrażliwiać komórki raka gruczołu krokowego na inhibicję PARP. Zastosowanie leku Akeega prowadzi do **opóźnienia progresji choroby oraz progresji objawów oraz poprawy przeżycia całkowitego u chorych na mCRPC leczonych w I linii**. Skojarzenie niraparyb + octan abirateronu ma korzystny profil bezpieczeństwa, zgodny z każdą terapią stosowaną oddzielnie u pacjentów z rakiem prostaty, bez zidentyfikowania nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Jednocześnie jego zastosowanie pozwala na zachowanie jakości życia na niezmiennym poziomie.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, w ramach programu lekowego. Obecnie produkt leczniczy Akeega nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 30/08/2023). Lek Akeega został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 19 kwietnia 2023 r. we wskazaniu odpowiadającym populacji docelowej niniejszego raportu (*KE Akeega 2023*).

Jako właściwe dla produktu Akeega komparatory wybrano opcje terapeutyczne stanowiące istniejącą praktykę kliniczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię, czyli: octan abirateronu, enzalutamid i olaparyb w monoterapii (*APD Akeega 2023*). Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii, u dorosłych chorych na mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane, przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu i dla enzalutamidu wskazują, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne leków z tej samej grupy na etapie leczenia mCRPC, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Octan abirateronu oraz enzalutamid są więc finansowane dla chorych na mCRPC, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia antyandrogenami nowej generacji. Należy tutaj nadmienić jednak, że zarówno octan abirateronu jak i enzalutamid w kryteriach kwalifikacji do leczenia nie mają wymogu obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, w przeciwieństwie do produktu Akeega – porównanie z tymi lekami może charakteryzować się pewnymi ograniczeniami. Natomiast lekiem refundowanym w warunkach polskich dla pacjentów z mCRPC z

obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2* – jest olaparab w monoterapii. Jednak lek ten zarejestrowany jest do stosowania i refundowany w populacji z progresją choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji. Jednakże produkt Akeega nie może być stosowany u chorych otrzymujących leczenie hormonalne nowej generacji na etapie mCRPC, więc olaparab w monoterapii stanowić będzie komparator dla produktu Akeega w populacji pacjentów otrzymujących hormonoterapię nowej generacji na wcześniejszych etapach leczenia (z wyjątkiem chorych leczonych octanem abirateronu).

Celem odnalezienia badań porównujących leczenie produktem Akeega populacji docelowej z wybranymi komparatorami wykonano przegląd systematyczny baz informacji medycznych, w wyniku którego odnaleziono jedno badanie z randomizacją oceniające terapię NIR+AAP u chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) w porównaniu do PBO+AAP – badanie *MAGNITUDE*. Badanie *MAGNITUDE* to międzynarodowa (w tym kilka ośrodków z Polski), wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, charakteryzująca się bardzo dobrą jakością w ocenie skali Jadad (maksymalne 5 punktów) oraz niskim ryzykiem występowania błędów systematycznych w ocenie ROB2. W badaniu tym populację ogólną stanowili chorzy z mutacją genów HRR, a chorzy z mutacją *BRCA1/2* stanowili podgrupę, jednak obecność mutacji *BRCA1/2* stanowiła czynnik stratyfikacji i była uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie rPFS wykonywano właśnie u pacjentów *BRCA1/2*, dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej kohorcie HRR+. Wyniki w populacji *BRCA1/2* były zaplanowane w analizie statystycznej i badanie miało wystarczającą moc statystyczną do wykazania założonych efektów w tej podgrupie.

Leczenie NIR+AAP było skuteczne u chorych na mCRPC z obecną mutacją *BRCA1/2*. W badaniu *MAGNITUDE* wykazano znamienne większą skuteczność terapii NIR+AAP względem PBO+AAP we wpływie na wydłużenie czasu do radiograficznej progresji choroby (zarówno w zakresie oceny centralnej jak i lokalnej). Niraparab + AAP wpływał również na istotnie większe wydłużenie czasu do progresji objawów (TSP), progresji PSA (TPSA) oraz czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC). Liczbowo więcej chorych leczonych NIR+AAP uzyskiwało odpowiedź na leczenie. W przypadku oceny przeżycia całkowitego (OS) wykazano wydłużenie czasu przeżycia u chorych leczonych NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, ale wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Jednak w dodatkowej analizie metodą IPCW (uwzględniającej różnice w wyjściowych charakterystykach i różnice w kolejnych terapiach) uzyskane wyniki wskazywały na znamienne wydłużenie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a wynik był istotny statystycznie. Analiza ta została przeprowadzona z uwagi na zaobserwowane różnice

między analizowanymi grupami w stosowaniu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego – gdzie więcej chorych z grupy kontrolnej otrzymało późniejszą terapię przedłużającą życie niż w grupie NIR+AAP (najczęściej chemioterapię). Część chorych w grupie kontrolnej otrzymała późniejszą terapię z użyciem inhibitorów PARP z lub bez chemioterapii, głównie jako *cross-over* z grupy interwencji, ponieważ większość z tych pacjentów otrzymała inhibitor PARP jako pierwszą kolejną terapię, podczas gdy w grupie NIR+AAP tylko 1 pacjent otrzymał inhibitor PARP w późniejszej terapii.

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu *MAGNITUDE* był zgodny z poprzednimi doniesieniami oraz ze znanym profilem działań niepożądanych dla poszczególnych substancji, w badaniu nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących terapię NIR+AAP z pozostałymi dwoma komparatorami – enzalutamidem (ENZ) i olaparybem w monoterapii (OLA) – konieczne było poszukiwanie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego analizowanych leków.

Porównanie pośrednie NIR+AAP z ENZ przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA), w której dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dodatkowy węzeł: PBO+P (występujące w badaniach dotyczących AAP) lub PBO. W NMA oprócz badania *MAGNITUDE* uwzględniono 6 badań (*PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *Khalaf 2019*, *HEAT*, *COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*), spośród których jedno zostało uwzględnione tylko w ocenie bezpieczeństwa (*HEAT*). Włączone badania były bardzo dobrej jakości (5 punktów w skali Jadad) i o niskim ryzyku błędu systematycznego wg ROB2, z wyjątkiem dwóch badań w których nie utrzymywano zaślepienia stosowanej interwencji, za co uzyskały obniżoną do 3 punktów ocenę wg Jadad i stwierdzono średnie ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych (*Khalaf 2019*, *HEAT*). Należy tutaj również zwrócić uwagę na badanie *Khalaf 2019*, które charakteryzowało się odmienną metodyką od pozostałych prób klinicznych – oceniających porównywane leki w układzie grup równoległych. W badaniu *Khalaf 2019* oceniano sekwencję stosowania dwóch leków hormonalnych, AAP i ENZ, w ramach otwartej (niezaślepionej) próby RCT prowadzonej w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa sekwencja AAP→ENZ, druga grupa sekwencja ENZ→AAP) – co sprowadza się do oceny pierwszej i drugiej linii leczenia hormonalnego. Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokokopolowej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną – w niniejszej analizie wykorzystano tylko wyniki z pierwszego etapu, przed zmianą leczenia. W związku z tym z badania tego możliwe były do wykorzystania jedynie wyniki oceny czasu do progresji choroby oraz czasu do progresji PSA (TPSA). Jednak również w tym przypadku odnaleziono odstępstwa

od pozostałych badań. We wszystkich pozostałych badaniach ocenie poddano czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS), natomiast w badaniu *Khalaf 2019* ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ w zakresie twardych punktów końcowych.

Ogółem w przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią NIR+AAP a terapią ENZ w zakresie większości punktów końcowych – rPFS (w ocenie lokalnej oraz centralnej), OS, TCC, TPSA oraz jakości życia. Natomiast uzyskane wyniki w większości wskazywały na podobne efekty dla porównania NIR+AAP z AAP oraz z ENZ, które były spójne liczbowo i w obu przypadkach powodowały wydłużenie czasu do analizowanego w danym punkcie zdarzenia (progresji czy zgonu). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach dla komparatorów uwzględnionych w NMA uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*. Wynika to z faktu, że terapia NIR+AAP jako jedyna wymaga obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. W przypadku pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ocenie poddana była populacja ogólna, bez wyróżniania podgrup z gorzej rokującą populacją z mutacjami w genach BRCA1/2. Stanowi to poważne ograniczenie niniejszego porównania, a wyniki porównania NIR+AAP z ENZ należy traktować jako konserwatywne dla NIR+AAP, ponieważ nieznan jest efekt leczenia enzalutamidem w populacji z mutacją BRCA1/2 (oczekiwana skuteczność może być niższa).

W przypadku analizy przeżycia całkowitego należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* dane były najbardziej niedojrzałe, okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w *MAGNITUDE* vs 69 mies. w *PREVAIL* oraz 49,2 mies. w *COU-AA-302* i około 5 lat w *PREVAIL Asia*), podobnie odnotowana liczba zdarzeń (zgonów) była znacznie niższa. Różnice w okresie obserwacji i liczbie zdarzeń miały wpływ również na ocenę centralną rPFS. W badaniach *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia* w analizach statystycznych zaplanowano wykonanie analiz *interim* i ocenę centralną kontynuowano do momentu wykazania założonej istotności statystycznej. W związku z wykazaniem oczekiwanych efektów leczenia na etapie wczesnych analiz *interim* i zakończeniem oceny centralnej, dane w badaniach były bardzo wczesne (nie osiągnięto median PFS w grupach ocenianych interwencji) ze względu na obserwowaną małą liczbę zdarzeń (zwłaszcza w grupach

kontrolnych). W przeciwieństwie do badania *MAGNITUDE*, gdzie ocena była kontynuowana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń (mimo uzyskania końcowych wyników rPFS dla oceny centralnej na etapie pierwszej analizy *interim* dla OS, ocena była kontynuowana i dostępne były uaktualnione wyniki, które wykorzystano w NMA). Jedyne istotne statystycznie wyniki uzyskano dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), w której oszacowana szansa uzyskania ORR okazała się znamiennej mniejsza w grupie NIR+AAP w porównaniu do ENZ. Również w tym przypadku ma uzyskane wyniki wpływ prawdopodobnie miało wcześniejsze zakończenie oceny centralnej. Ponieważ ocena odpowiedzi na leczenie, z wyjątkiem badania *PREVAIL Asia*, wykonywana była centralnie, zakończenie tej oceny na etapie wczesnych analiz pośrednich spowodowało, że również ocena odpowiedzi na leczenie nie była kontynuowana. W krótszym okresie obserwacji, liczba zaobserwowanych zdarzeń odpowiedzi na leczenie była mniejsza, niż można by oczekiwać w przypadku kontynuacji dalszej oceny – zwłaszcza w grupach kontrolnych. W przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu pośrednim co prawda podobny odsetek pacjentów w leczonych NIR+AAP w badaniu *MAGNITUDE* i leczonych ENZ w badaniu *PREVAIL* uzyskał ORR (odpowiednio 50,0% i 58,8%) – efekt obserwowany dla NIR+AAP i ENZ był spójny liczbowo, w obydwu przypadkach wskazujący na istotną korzyść tych leków względem komparatora, jednak bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie kontrolnej badania *PREVAIL* w porównaniu do odsetka ORR w grupie kontrolnej *MAGNITUDE* (5,0% vs 31,3%) mógł wpłynąć na istotność różnic pomiędzy NIR+AAP a ENZ. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali AAP, podczas gdy w *PREVAIL* kontrolę stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302*, łączącym AAP z PBO [porównanie AAP vs PBO+P], odsetki ORR również były bardzo niskie (6,6% vs 3,0%) i dużo niższe niż u chorych otrzymujących AAP w badaniu *MAGNITUDE* (w którym częstość ORR dla AAP wyniosła 31,3%), co wzmacniało siłę efektu porównania z ENZ. Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* centralnie wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie zakończono po jednokrotnym pomiarze (zniesiono zaślepienie i umożliwiono przejście chorym z grup kontrolnych na terapię AAP lub ENZ) na bardzo wczesnym etapie analiz *interim* (odpowiednio w IA1 i IA2), więc odnotowano małą częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupach kontrolnych, które stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji dla tej oceny był o kilka miesięcy krótszy niż w badaniu *MAGNITUDE* (odpowiednio 22,2 i 24,8 miesięcy), co może być przyczyną tak dużej różnicy w częstości ORR w grupach AAP (6,6% vs 31,3%). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w dwóch wariantach analizy: wariant podstawowy – bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej, oraz analiza wrażliwości – uwzględniająca dodatkowo badania

prowadzone w populacji azjatyckiej (*PREVAIL Asia* i *COU-AA-302 Asia*). Analiza wrażliwości została wykonana, ponieważ główne próby im odpowiadające (*PREVAIL* i *COU-AA-302*) zawierały jedynie niewielki odsetek populacji azjatyckiej (odpowiednio 9,7% i 1,2%). W przypadku oceny rPFS dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wykonano obliczenia z lub bez badania *Khalaf 2019*, zawierającego odmienną definicję oceny PFS. Analizy wrażliwości przeprowadzone w porównaniu pośrednim potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej.

W przypadku analizy bezpieczeństwa uzyskane rezultaty wskazywały na nieco gorszy profil bezpieczeństwa terapii NIR+AAP w porównaniu do ENZ, w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie jest to jednak zaskakujące, gdyż w przypadku terapii dwuskładnikowej, jaką jest NIR+AAP, należy spodziewać się większej liczby zdarzeń niepożądanych, niż w przypadku monoterapii – w tym wypadku enzalutamidem. Należy jednak zaznaczyć, że ocena bezpieczeństwa nie wskazywała na wystąpienie nowych, nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.

W przypadku próby porównania pośredniego z olaparybem, odnaleziono jedno badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound*. Do badania włączano chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia nowymi lekami hormonalnymi (enzalutamid i/lub octan abirateronu), ich stosowanie dopuszczano na różnych etapach choroby: mCRPC (przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego), nmCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, bez przerzutów) lub rak gruczołu krokowego hormonowrażliwy. W pierwszej kolejności przeprowadzono więc analizę porównawczą kryteriów selekcji populacji do badań *MAGNITUDE* i *PROfound* oraz porównanie wyjściowych charakterystyk włączonych populacji. Olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC i mutacjami *BRCA1/2*, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania NIR+AAP i jest to populacja dedykowana jedynie olaparybowi w monoterapii. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound* [NCT02987543]. W badaniu *PROfound* kohorta A (mutacje *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*) została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji *BRCA1/2*, stanowiących 64% całej kohorty. W badaniu *PROfound* nie

przedstawiono odsetka chorych w kohorcie A (BRCA1, BRCA2 lub ATM), którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Podano jedynie, że w łącznej populacji N = 387 (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów, co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 (N = 140) daje hipotetycznie maksymalnie 5 chorych. Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, wyróżnioną ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciąganie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny. Dodatkowo w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, zatem nawet proste zestawienie wartości liczbowych nie jest możliwe. Uwzględnienie faktu, że w badaniu *PROfound* zastosowano szersze kryteria odnośnie ECOG oraz konieczności wykluczenia z analizy pacjentów, u których doszło do progresji na octanie abirateronu na jakimkolwiek etapie choroby (zgodnie z kryteriami dla NIR+AAP), którzy to stanowili 52% populacji w badaniu *PROfound*, oznacza w praktyce, że w badaniu dla olaparybu w monoterapii chorzy spełniający kryteria dla NIR+AAP to pojedyncze przypadki. Dodatkowo w badaniu *PROfound* w grupie kontrolnej stosowano leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub octan abirateronu), a jednocześnie kryterium włączenia była progresja na enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji) nie jest wskazana ani refundowane (kryteria wykluczające zarówno w programie lekowym dla enzalutamidu, jak również w zapisach katalogu chemioterapii w przypadku octanu abirateronu). Należy więc uznać wybór komparatora w badaniu *PROfound* za nieoptymalny, i że właściwym komparatorem powinna być chemioterapia.

Po dokładnej analizie i porównaniu populacji ocenianych w badaniach *MAGNITUDE* i *PROfound*, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej oceny, odstąpiono od wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA, z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (AAP) w populacji docelowej raportu – badanie *MAGNITUDE*. Jednak było to badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, kontrolą placebo, o odpowiedniej liczebności, które zostało ocenione jako badanie bardzo dobrej jakości wg skali Jadad (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko błędu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (niraparyb + AAP) z pozostałymi komparatorami (enzalutamid, olaparyb w monoterapii) w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.
- Wspólny komparator w porównaniu pośrednim stanowiło szeroko rozumiane placebo (PBO) – które w grupach kontrolnych części badań dotyczących octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem obejmowało także analogiczne skojarzenie placebo (zaślepienie stosowania octanu abirateronu) z prednizonem lub prednizolonem (PBO+P) – *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*. W pozostałych badaniach stosowano po prostu PBO – *PREVAIL* i *PREVAIL Asia*. Dodatkowo we wszystkich ramionach w badaniach zgodnie z kryteriami włączenia pacjenci musieli stosować terapię deprywacji androgenów, na którą składało się leczenie agonistami bądź antagonistami GnRH lub wykonanie obustronnej orchiektomii. Celem możliwości wykonania porównania pośredniego przyjęto grupy kontrolne PBO oraz PBO+P za podobne i stworzono jeden węzeł.
- Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA w monoterapii, z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań. Olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC i mutacjami *BRCA1/2*, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania

NIR+AAP i jest to populacja dedykowana jedynie olaparybowi w monoterapii. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie *PROfound* [NCT02987543]. W badaniu *PROfound* kohorta A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji BRCA1/2, stanowiących 64% całej kohorty. W badaniu *PROfound* nie przedstawiono odsetka chorych w kohorcie A (BRCA1, BRCA2 lub ATM), którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Podano jedynie, że w łącznej populacji $N = 387$ (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów, co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 ($N = 140$) daje hipotetycznie maksymalnie 5 chorych. Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, wyróżnioną ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciąganie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny. Dodatkowo w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, zatem nawet proste zestawienie wartości liczbowych nie jest możliwe. Uwzględnienie faktu, że w badaniu *PROfound* zastosowano szersze kryteria odnośnie ECOG oraz konieczności wykluczenia z analizy pacjentów, u których doszło do progresji na octanie abirateronu na jakimkolwiek etapie choroby (zgodnie z kryteriami dla NIR+AAP), którzy to stanowili 52% populacji w badaniu *PROfound*, oznacza w praktyce, że w badaniu dla olaparybu w monoterapii chorzy spełniający kryteria dla NIR+AAP to pojedyncze przypadki. Dodatkowo w badaniu *PROfound* w grupie kontrolnej stosowano leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub octan abirateronu), a jednocześnie kryterium włączenia była progresja na enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji) nie jest wskazana ani refundowane (kryteria wykluczające zarówno w programie lekowym dla enzalutamidu, jak również w zapisach katalogu chemioterapii w przypadku octanu abirateronu). Należy więc uznać wybór komparatora w badaniu *PROfound* za nieoptymalny, i że właściwym komparatorem powinna być chemioterapia.

- Należy zwrócić uwagę, że w porównaniu pośrednim tylko w badaniu *MAGNITUDE* wymagano obecności mutacji genów BRCA1/2. Dla pozostałych leków nie ma takich wymogów, więc wyniki

dotyczą populacji ogólnej, bez wyróżnienia chorych z mutacją BRCA1/2. Jest to ograniczenie prezentowanego porównania pośredniego, gdyż efektywność kliniczna enzalutamidu (jak również innych interwencji w węzłach łączących) została oceniona w populacji ogólnej (zawierającej w pewnym udziale chorych z mutacjami BRCA1/2), ale bez wyróżniania wyników w tej gorzej rokującej podgrupie, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP.

- Badania w porównaniu pośrednim charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji, w większości oprócz wyniku końcowego dostępne były również analizy *interim*. Kontynuowano w nich ocenę do momentu wykazania założonej w protokole istotności statystycznej dla analiz *interim* i w momencie jej wykazania przerywano badanie (zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ – badania *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*, *COU-AA-302* i *COU-AA-302 Asia*). Wcześniejsze zakończenie badania wiązało się z zakończeniem wykonywania oceny centralnej, co wiązało się również z zakończeniem oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wcześniejsze zakończenie zbierania danych skutkowało tym, że obserwacje były wczesne i częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie była niska (co dotyczyło zwłaszcza grup kontrolnych). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Do analizy bezpieczeństwa brano wynik dla najdłuższego okresu obserwacji dla leczenia przypisanego w procesie randomizacji (bez okresu leczenia następującego po *cross-over*).
- Badania włączone do porównania pośredniego były zróżnicowane pod względem liczebności – najliczniejsze było badanie *PREVAIL*, w którym analizowano ponad 1700 pacjentów, jak i *COU-AA-302*, oceniające nieco ponad 1000 chorych, a najmniej pacjentów włączono do badań *HEAT* i *Khalaf 2019* i *MAGNITUDE* (podgrupa BRCA1/2) – blisko 200 chorych.
- Ocena przeżycia była wykonywana we wszystkich badaniach w taki sam sposób – jako obserwacja chorych od momentu randomizacji do zgonu. W badaniach analizę przeżycia wykonywano za pomocą stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, oceniając efekt leczenia dla zmiennej czas do zdarzenia. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem *PREVAIL Asia*, przeprowadzona analiza uwzględniała dopasowanie na czynniki stratyfikacyjne (jedynie w *PREVAIL Asia* niestratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa).
- W większości badań, chorzy po zakończeniu terapii w związku z wystąpieniem progresji na leczenie, otrzymywali kolejną linię leczenia, którą w niektórych badaniach mogła stanowić interwencja podlegająca ocenie w danym badaniu (*crossover*). Ponieważ w badaniu *MAGNITUDE* –

prezentującym wyniki dla produktu Akeega, podlegającemu ocenie w niniejszym raporcie, wykonano również analizę przeżycia w uwzględnieniu dopasowania kolejną linię leczenia, w tym na *crossover*, podjęto próbę zestawienia i analizy OS z uwzględnieniem takiego dopasowania również dla komparatorów. Nie odnaleziono jednak wyników analizy OS uwzględniającej dopasowanie na *crossover* lub kolejną linię leczenia dla badań oceniających enzalutamid. Jedynie wyniki takiej analizy odnaleziono dla badania *COU-AA-302*. Przeprowadzenie analizy OS z uwzględnieniem dopasowania na *crossover* nie było więc możliwe.

- W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej zastosowanie NIR+AAP wydłużało przeżycie całkowite w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego, choć wynik był zbliżony liczbowo do odnotowanego w porównaniu bezpośrednim NIR+AAP vs AAP+PBO. Należy przy tym uwzględnić, że w przypadku badania *MAGNITUDE* okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w *MAGNITUDE* vs 69 mies. w *PREVAIL* oraz 49,2 mies. w *COU-AA-302*), podobnie odnotowana liczba zdarzeń (zgonów) była znacznie niższa. Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.
- Stwierdzono rozbieżności w definicjach niektórych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego – rozbieżności dotyczyły oceny progresji choroby oraz jakości życia.
- Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) – główny punkt końcowy badania *MAGNITUDE*, definiowano podobnie w większości badań w porównaniu pośrednim, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej. W badaniu *PREVAIL* w ocenie progresji radiograficznej uwzględniano różne definicje – wybrano tę, która odpowiadała definicji progresji uwzględnionej w niniejszej analizie. Natomiast wyjątkiem było badanie *Khalaf 2019*, w którym ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ w zakresie twardych klinicznych punktów końcowych.

- W porównaniu pośrednim w przypadku centralnej oceny przeżycia bez radiograficznej progresji choroby w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* ocena centralna była zakończona wcześniej, na etapie zaplanowanych pierwszych analiz *interim* (jednorazowy odczyt w okresie obserwacji), co spowodowało, że w badaniach tych była mała liczba zdarzeń (zwłaszcza w grupach kontrolnych) i dane były niedojrzałe (mediany PFS nie zostały osiągnięte), w przeciwieństwie do badania *MAGNITUDE*, gdzie ocena była wykonywana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń. Dodatkowo wynik porównania pośredniego mocno zależał od wzajemnej relacji wyników AAP i ENZ vs grupy kontrolne odnotowanych w badaniach bezpośrednich, na co wskazuje wpływ uwzględnienia w analizie wrażliwości badania *Khalaf 2019*, gdzie odnotowano zbliżoną skuteczność obu interwencji.
- W przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu pośrednim co prawda podobny odsetek pacjentów w leczonych NIR+AAP w badaniu *MAGNITUDE* i leczonych ENZ w badaniu *PREVAIL* uzyskał ORR (odpowiednio 50,0% i 58,8%) – efekt obserwowany dla NIR+AAP i ENZ był spójny liczbowo, w obydwu przypadkach wskazujący na istotną korzyść tych leków względem komparatora, jednak bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie kontrolnej badania *PREVAIL* w porównaniu do odsetka ORR w grupie kontrolnej *MAGNITUDE* (5,0% vs 31,3%) mógł wpłynąć na istotność różnic pomiędzy NIR+AAP a ENZ. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *MAGNITUDE* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali AAP, podczas gdy w *PREVAIL* kontrolę stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302*, łączącym AAP z PBO [porównanie AAP vs PBO+P], odsetki ORR również były bardzo niskie (6,6% vs 3,0%) i dużo niższe niż u chorych otrzymujących AAP w badaniu *MAGNITUDE* (w którym częstość ORR dla AAP wyniosła 31,3%), co wzmacniało siłę efektu porównania z ENZ. Należy zaznaczyć, że w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302* centralnie wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie zakończono po jednokrotnym pomiarze (zniesiono zaślepienie i umożliwiono przejście chorym z grup kontrolnych na terapię AAP lub ENZ) na bardzo wczesnym etapie analiz *interim* (odpowiednio w IA1 i IA2), więc odnotowano małą częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupach kontrolnych, które stanowiło placebo. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji dla tej oceny był o kilka miesięcy krótszy niż w badaniu *MAGNITUDE* (odpowiednio 22,2 i 24,8 miesięcy), co może być przyczyną tak dużej różnicy w częstości ORR w grupach AAP (6,6% vs 31,3%). Ponadto w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu *MAGNITUDE*.

- Włączone badania miały metodykę badań z randomizacją z grupami w układzie równoległym. Natomiast badanie *Khalaf 2019* to miało odmienną metodykę od pozostałych badań uwzględnionych w analizie. W badaniu tym oceniano sekwencję stosowania dwóch leków hormonalnych, AAP i ENZ, w ramach otwartej (niezaślepionej) próby RCT prowadzonej w układzie grup naprzemiennych (jedna grupa sekwencja AAP→ENZ, druga grupa sekwencja ENZ→AAP) – co sprowadza się do oceny pierwszej i drugiej linii leczenia hormonalnego. Chorzy otrzymywali pierwszy lek do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, rozpoczęcia szerokopolewej radioterapii objawowych przerzutów do kości, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem lub wycofania zgody, po czym zmieniali interwencję (*crossover*) na przeciwną. W analizie wykorzystano wyniki oceny pierwszego etapu, przed zmianą interwencji. Należy również zaznaczyć, że w badaniu tym ocena przeżycia całkowitego (OS) obejmowała cały okres badania, czyli po sekwencyjnym podaniu obydwu leków hormonalnych (AAP i ENZ). Wyniki tej oceny nie zostały uwzględnione zatem w analizie. Podobnie nie uwzględniono wyników pozostałych punktów końcowych ocenianych po całej sekwencji leczenia (po podaniu obydwu leków hormonalnych). Poza oceną PFS, dla pierwszej linii leczenia (czyli dla pierwszego etapu sekwencji) wykonano jedynie ocenę odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź PSA, jednak nie był to punkt oceniany w badaniu *MAGNITUDE*, więc nie uwzględniono go w analizie. W związku z powyższym ocena PFS była jedynym punktem końcowym badania *Khalaf 2019* wykorzystanym w niniejszej analizie skuteczności.
- Porównanie pośrednie w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach ogólnych włączonych badań. Ze strony badania *MAGNITUDE* uwzględniono całą kohortę HRR+ – pacjentów z oraz bez mutacji BRCA (dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów z mutacją BRCA nie były dostępne). W pozostałych badaniach populacje ogólne badań stanowili pacjenci o nieznanym statusie mutacji BRCA. Oznacza to, że porównanie przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa, jednak dzięki temu uwzględniono wyniki dla większej liczebnie populacji. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że w analizie bezpieczeństwa ocenianej interwencji, status mutacji BRCA nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki.
- W porównaniu pośrednim dla analizy bezpieczeństwa zaplanowano porównanie m.in. dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wymienianych w badaniach dla ocenianej interwencji oraz zdarzeń niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Akeega 2023*). Jednak z uwagi na brak dostępnych danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania dla części AESI. Z powodu braku odpowiednich danych dostępnych ze strony

ocenianej interwencji (brak danych w jedynym uwzględnionym badaniu, w którym oceniano NIR+AAP – *MAGNITUDE*) nie przeprowadzono porównania w zakresie częstości występowania: zatorowości płucnej, zakażeń, PRES oraz hipoglikemii. Z powodu braku odpowiednich danych w badaniach dla komparatorów nie porównano częstości występowania: poważnych zdarzeń niepożądanych kardiologicznych (arytmie, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca), hepatotoksyczności i zaburzeń czynności wątroby, hematologicznych zdarzeń niepożądanych (małopłytkowość, neutropenia), retencji płynów, MDS/AML i osteoporozy.

- Na wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy bezpieczeństwa, uwzględniającej badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej, wpływ mogły mieć nie tylko różne czasy leczenia i obserwacji pacjentów w poszczególnych badaniach, ale także lokalne różnice w raportowaniu zdarzeń niepożądanych, co podkreślono w jednym z włączonych do porównania badań (*COU-AA-302 Asia*).
- W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia, w których oceniano NIR+AAP w populacji docelowej: jeden przegląd systematyczny, w którym uwzględniono badanie RCT III fazy (*MAGNITUDE*) oraz 2 przeglądy, do których włączono badanie I fazy, w którym ustalano dawkowanie NIR+AAP – co potwierdza trafność przeprowadzonego przeglądu systematycznego w niniejszym raporcie.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Niektóre dane z badania *MAGNITUDE* pochodzą ze źródeł nieopublikowanych, udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny.
- Populacja docelowa niniejszego raportu (pacjenci z mCRPC z obecnością mutacji BRCA1/2) stanowi podgrupę populacji ogólnej badania *MAGNITUDE*. Populacja pacjentów z mutacją BRCA obejmowała 53% kohorty HRR+ (liczebność podgrupy BRCA: NIR+AAP vs PBO+AAP, 113 vs 112). Obecność mutacji BRCA1/2 stanowiła jednak czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji. Ponadto podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna została zaplanowana hierarchicznie i w pierwszej kolejności testowano osiągnięcie pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) właśnie w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2, dopiero w następnej kolejności w całej kohorcie HRR+. Podano wyniki dla tej podgrupy dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniu (w tym: rPFS, OS, TSP, TCC, TPSA, ORR), które wskazują na istotnie wyższą skuteczność NIR+AAP w

porównaniu do PBO+AAP. Jednocześnie zaobserwowane wyniki wskazują na bardziej korzystny efekt ocenianej interwencji w podgrupie BRCA1/2 w porównaniu do w całej kohorty HRR+.

- W badaniu *MAGNITUDE*, autorzy podali, że w większości wyjściowe cechy kliniczne pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami, jednak zaobserwowali częstsze występowanie przerzutów do narządów wewnętrznych i kości oraz gorszy stan sprawności (ECOG 1) w grupie NIR+AAP. W modelu wieloczynnikowym, korygującym różnice w charakterystykach wyjściowych (uwzględniając w analizie PSA, dehydrogenazę mleczanową, fosfatazę alkaliczną i obecność przerzutów w narządach wewnętrznych) potwierdzono wyniki analizy głównej dla rPFS i OS.
- W badaniu *MAGNITUDE* dopuszczono możliwość *cross-over* pacjentów z grupy PBO+AAP do grupy otrzymującej NIR+AAP *open-label*, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Przeprowadzono zaplanowaną wcześniej analizę OS metodą IPCW skorygowaną o różnice w wyjściowych charakterystykach i w kolejnych stosowanych terapiach, jej wyniki wskazywały na wyraźne wydłużenie OS w grupie interwencji, a nawet po tej korekcji przekroczyły próg istotności statystycznej.
- W części włączonych badań nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji, a pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, co obniżało wiarygodność badań: *HEAT* oraz *Khalaf 2019*.
- Badanie *COU-AA-302 Asia* zostało zaprojektowane w celu odniesienia wyników leczenia AAP w populacji azjatyckiej (Chiny, Malezja, Tajlandia i Rosja) na wyniki uzyskiwane dla badań prowadzonych w pozostałych regionach świata. Badanie zaprojektowano tak, aby było jak najbardziej podobne do badania *COU-AA-302*, aby umożliwić najwyższą porównywalność danych. Zgodnie z przyjętymi założeniami, oszacowana wielkość tego badania była mniejsza niż globalnego badania *COU-AA-302* (333 pacjentów w porównaniu do 1088 pacjentów). W trakcie pierwszej analizy *interim* (IA1) badanie spełniło kryteria zakończenia – zaobserwowano 50% zdarzeń TTPP (91 ze 181 oczekiwanych zdarzeń), członkom komisji monitorującej IDMC zalecono odślepienie stosowanych interwencji, a pacjenci z grupy PBO+P przeniesiono do leczenia AAP. W publikacji *Ye 2017* zaprezentowano wyniki tej analizy. Natomiast w globalnym badaniu *COU-AA-302* dopiero w momencie drugiej analizy *interim*, gdy zaobserwowano około 43% zdarzeń OS (333 zdarzenia), z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w zniesiono zaślepienie próby, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na PBO+AAP. Z tego powodu mediana okresu obserwacji w badaniu *COU-AA-302 Asia* była znacznie krótsza (3,9 miesiąca) niż w badaniu *COU-AA-*

302 (22,2 miesiąca w momencie IA2 i 49,2 miesiące w momencie końcowej analizy OS). Wyjaśniamy to również krótkim czasem leczenia w badaniu *COU-AA-302 Asia* w porównaniu z *COU-AA-302* (mediana 3,8 mies. AAP i 3,4 mies. PBO+P w *COU-AA-302 Asia* i 13,8 mies. AAP i 8,3 mies. PBO+P dla IA2 w *COU-AA-302*).

- W badaniu *COU-AA-302 Asia* w związku z krótkim okresem obserwacji (mediana 3,9 mies.) dane dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych są niedojrzałe z powodu wczesnego odświeżenia badania przez komisję IDMC. W momencie odcięcia danych większość pacjentów kontynuowała leczenie (AAP: 138/157 [87,9%], PBO+P: 112/156 [71,8%]).
- W badaniu *PREVAIL Asia* występował wysoki odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie i nie zostali uwzględnieni w długoterminowej obserwacji z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, w szczególności w grupie otrzymującej placebo, co miało wpływ na dostępność danych dotyczących długiego okresu obserwacji.
- W badaniu *HEAT* liczebność grup pacjentów była stosunkowo niewielka. Ponadto było to badanie jednoośrodkowe, co może ograniczać możliwość uogólniania uzyskanych wyników na populację ogólną.
- W badaniu *HEAT* nie prowadzono długoterminowej obserwacji pacjentów w badaniu, końcowa ocena miała miejsce po 12 tygodniach leczenia. Krótki okres obserwacji wynika z faktu, że celem autorów badania była przede wszystkim ocena krótkoterminowych efektów leczenia. Autorzy sami zwracają uwagę na ograniczenie, jakim jest brak potwierdzenia uzyskanych wyników w dłuższym okresie obserwacji.
- W badaniu *Khalaf 2019* liczebność grup pacjentów była stosunkowo niewielka. Część pacjentów przerwała udział w badaniu przed *cross-over* i przed otrzymaniem drugiej linii leczenia, co dodatkowo mogło zmniejszyć moc badania w wykrywaniu istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

14 Wnioski końcowe

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Standardem postępowania w leczeniu raka gruczołu krokowego jest stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT), jednak u większości chorych z czasem dochodzi do rozwoju oporności na kastrację. Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somatyczne i/lub germinalne). Dane literaturowe wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z mCRPC i mutacją somatyczną *BRCA2* jest o 13,7 miesięcy krótsza w porównaniu do pacjentów bez mutacji (30,93 vs 54,6 miesięcy) (Kohli 2020). Mutacje *BRCA 1/2* uwrażliwiają nowotwór na inhibitory PARP, odgrywające rolę w naprawie DNA, co prowadzi do apoptozy i śmierci komórki. Zahamowanie przekazywania receptorów androgenowych również może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i dodatkowo uwrażliwiać komórki raka gruczołu krokowego na inhibicję PARP. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest skojarzenie niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produktu leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu cząsteczek i poprawy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.

W bezpośrednim porównaniu na podstawie wiarygodnego badania z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo u dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) z mutacjami genu *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, wykazano, że skojarzenie niraparybu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem istotnie wydłuża przeżycie bez progresji radiograficznej, bez progresji objawów, bez progresji biochemicznej (PSA) oraz bez konieczności rozpoczęcia leczenia cytostatykami, w porównaniu do standardowej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (AAP). Obserwowano także wydłużenie przeżycia całkowitego, ale wyniki nie były wystarczająco dojrzałe i nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Pomimo odnotowania zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych w tym poważnych, terapia NIR+AAP ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jej zastosowanie nie wpłynęło w istotny sposób na pogorszenie jakości życia pacjentów.

W przypadku porównania NIR+AAP z enzalutamidem konieczne było wykonanie porównania pośredniego, a uzyskane wyniki w większości wskazywały na spójny liczbowo efekt jak w przypadku porównania z AAP. Głównym ograniczeniem przeprowadzonej metaanalizy sieciowej jest brak wyróżnienia wyników

dla pacjentów z mutacjami BRCA1/2 w przypadku badań dla komparatorów, przez co ich efektywność może być zawyżona, a prezentowane wyniki konserwatywne dla NIR+AAP.

15 Załączniki

15.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.1.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 211.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	CSR	NIR+AAP vs PBO+AAP								
Nie	PREVAIL	Rathkopf 2018	ENZ vs PBO	16.09.2013, dodatkowe 16 mies.	bd.	19,7 (18,1; 22,3)	bd.	5,4 (4,2; 5,6)	0,31 (0,27; 0,35); p < 0,001	-1,1712	0,0662
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	292/546 (53,5%*)	16,5	352/542 (64,9%*)	8,2	0,52 (0,45; 0,61); p < 0,0001	-0,6539	0,0776

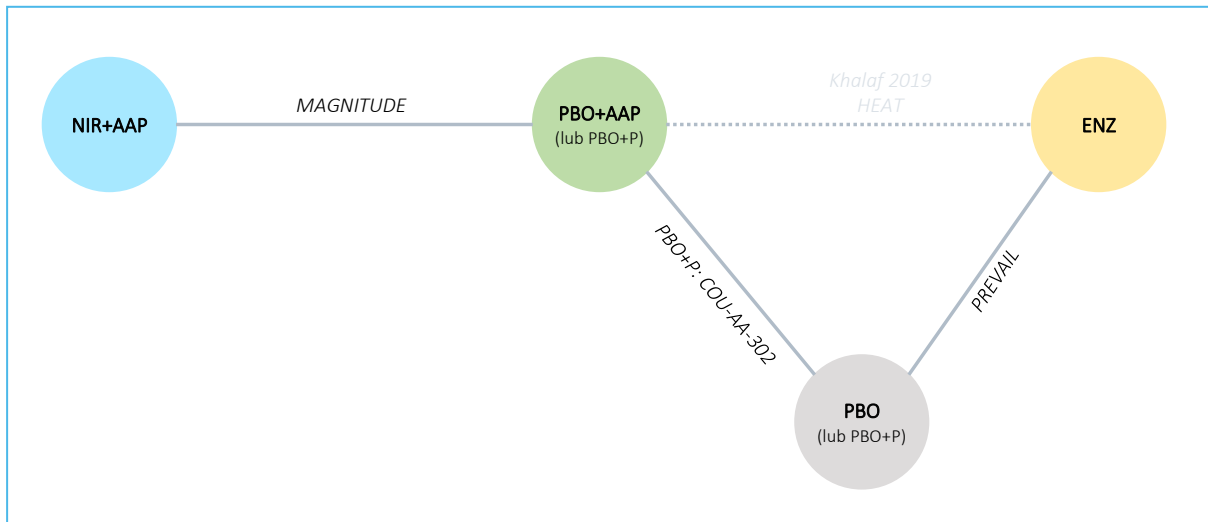
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

[Redacted text]

Wykres 103.



[Redacted text]

Tabela 212.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

15.1.2 Czas do progresji PSA (TPSA)



Tabela 214.

100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	Ne1	Mediana 1 (95% CI)	Ne2	Mediana 2 (95% CI)	HR (95% CI)	ln (HR)*	SE ln (HR)*
Nie	MAGNITUDE	CSR	NIR+AAP vs PBO+AAP								
Nie	Khalaf 2019	Khalaf 2019	AAP vs ENZ	FU 21,6 mies. (IQR: 6,7; 28,5)	bd.	11,2 (8,3; 15,0)	bd.	10,2 (7,5; 14,7)	0,95 (0,66; 1,36); p = 0,78	-0,0513	0,1844
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	bd.	11,2	bd.	2,8	0,17 (0,15; 0,20); p < 0,001	-1,7720	0,0734
Nie	COU-AA-302	Rathkopf 2014	AAP vs PBO+P	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	bd.	11,1	bd.	5,6	0,50 (0,43; 0,58); p < 0,0001	-0,6931	0,0763

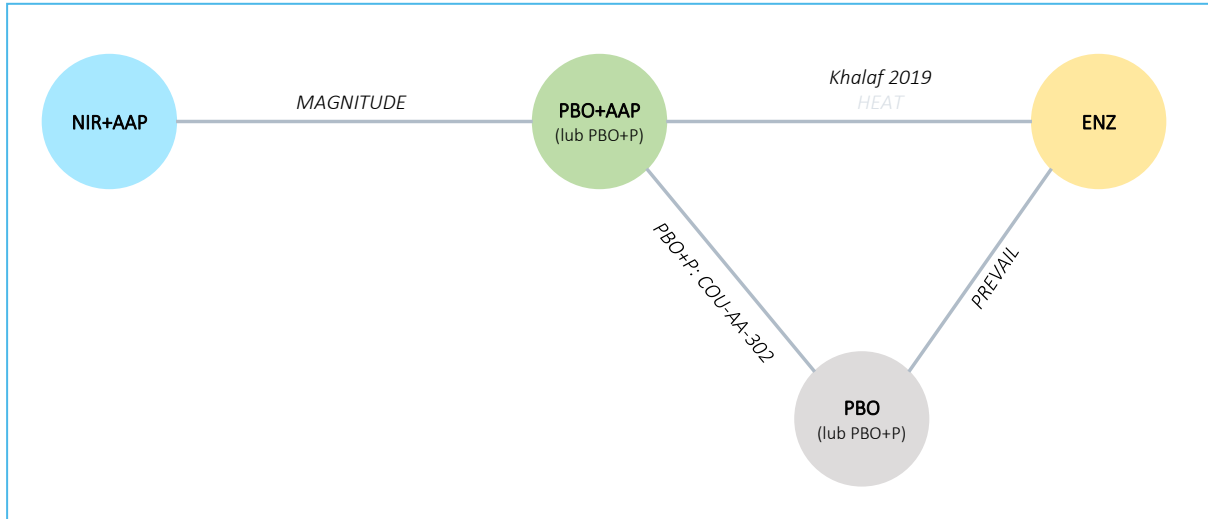
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z CSR;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

[Redacted text]

Wykres 105.



[Redacted text]

Tabela 215.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 217. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).

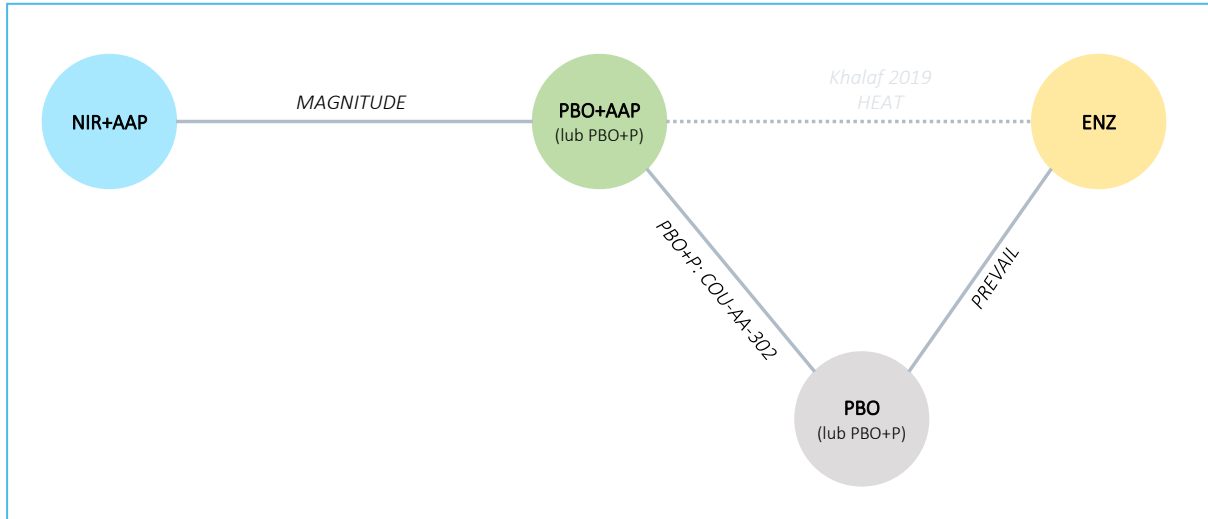
100% pop. rasy azjatyckiej	Badanie	Publikacja	Porównanie	DCO, FU	n1/ N1	%	n2/ N2	%	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie	MAGNITUDE	CSR3	NIR+AAP vs PBO+AAP								
Nie	PREVAIL	Beer 2014	ENZ vs PBO	16.09.2013	233/396	58,8%*	19/381	5,0%*	p < 0,001	27,23 (16,47; 45,03) p < 0,0001	0,54 (0,49; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Nie	COU-AA-302	Ryan 2013	AAP vs PBO+P	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies.	36/546	6,6%*	16/542	3,0%*	p < 0,001	2,32 (1,27; 4,23) p = 0,0061	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 90) p = 0,0047

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CTH – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); FU – mediana okresu obserwacji (z ang. *follow-up*); Ne1 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 1; Ne2 – liczba zdarzeń w ramieniu interwencji 2; mediana OS₁ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 1; mediana OS₂ – mediana przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji 2.

[Redacted text]

Wykres 107.



[Redacted text]

Tabela 218.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Wykres 108.

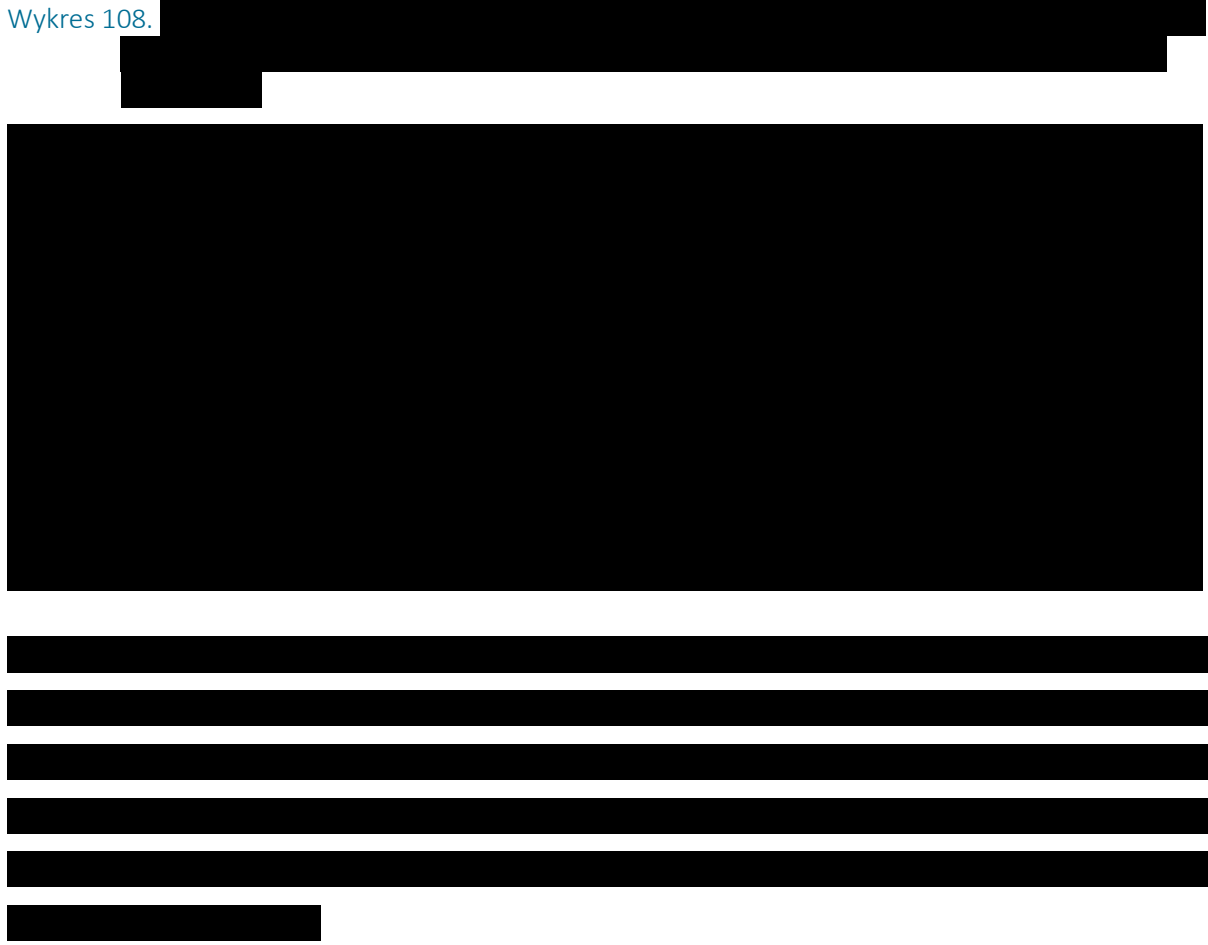


Tabela 219.

The table is mostly obscured by blacked-out text. It consists of several rows and columns. The first row has a light blue shaded cell on the left. The second row has a light blue shaded cell in the middle. The third row has a light blue shaded cell on the right. The fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The tenth row has a light blue shaded cell on the far right. The eleventh row has a light blue shaded cell in the middle. The twelfth row has a light blue shaded cell on the far right. The thirteenth row has a light blue shaded cell in the middle. The fourteenth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifteenth row has a light blue shaded cell in the middle. The sixteenth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventeenth row has a light blue shaded cell in the middle. The eighteenth row has a light blue shaded cell on the far right. The nineteenth row has a light blue shaded cell in the middle. The twentieth row has a light blue shaded cell on the far right. The twenty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The twenty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The twenty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The twenty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The twenty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The twenty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The twenty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The twenty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The twenty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The thirtieth row has a light blue shaded cell on the far right. The thirty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The thirty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The thirty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The thirty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The thirty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The thirty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The thirty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The thirty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The thirty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The fortieth row has a light blue shaded cell on the far right. The forty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The forty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The forty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The forty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The forty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The forty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The forty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The forty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The forty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The fiftieth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The fifty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The fifty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The fifty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The fifty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The fifty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The fifty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The sixtieth row has a light blue shaded cell on the far right. The sixty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The sixty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The sixty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The sixty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The sixty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The sixty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The sixty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The sixty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The sixty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The seventieth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventy-first row has a light blue shaded cell in the middle. The seventy-second row has a light blue shaded cell on the far right. The seventy-third row has a light blue shaded cell in the middle. The seventy-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventy-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The seventy-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventy-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The seventy-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The seventy-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The eightieth row has a light blue shaded cell on the far right. The eighty-first row has a light blue shaded cell in the middle. The eighty-second row has a light blue shaded cell on the far right. The eighty-third row has a light blue shaded cell in the middle. The eighty-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The eighty-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The eighty-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The eighty-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The eighty-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The eighty-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The ninetieth row has a light blue shaded cell on the far right. The ninety-first row has a light blue shaded cell in the middle. The ninety-second row has a light blue shaded cell on the far right. The ninety-third row has a light blue shaded cell in the middle. The ninety-fourth row has a light blue shaded cell on the far right. The ninety-fifth row has a light blue shaded cell in the middle. The ninety-sixth row has a light blue shaded cell on the far right. The ninety-seventh row has a light blue shaded cell in the middle. The ninety-eighth row has a light blue shaded cell on the far right. The ninety-ninth row has a light blue shaded cell in the middle. The hundredth row has a light blue shaded cell on the far right.

15.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

15.2.1 Ocena badania *MAGNITUDE* przy użyciu narzędzia ROB2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>MAGNITUDE</i>
Oceniane porównanie		NIR + AAP vs PBO + AAP
Oceniany punkt końcowy		rPFS, OS, ORR, bezpieczeństwo, jakość życia, TCC, TPSA
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, Protokół badania, Plan analizy statystycznej (SAP), Doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa; czynniki stratyfikacji: wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach, leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR], stosowanie AAP, status mutacji genetycznych BRCA1/2
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, w grupie NIR + AAP vs PBO + AAP: stwierdzono więcej starszych pacjentów (≥ 75 lat), większy odsetek osób z chorobą w stadium M1, większy odsetek osób z ECOG 1, większy odsetek osób z obecnymi przerzutami do narządów wewnętrznych oraz i do kości
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (w ocenie bezpieczeństwa analiza mITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT dla rPFS, OS, jakości życia, TCC, TPSA i ORR (analiza pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą), analiza mITT dla bezpieczeństwa, w momencie odcięcia danych mała ilość pacjentów wycofała się z badania lub została utracona z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>) - 3 pacjentów (1,4%) w grupie NIR + AAP oraz 4 pacjentów (1,8%) w grupie PBO + AAP.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	rPFS: Ocena radiograficznej PD wg kryteriów RECIST 1.1 oraz PCWG3 OS: Ocena przeżycia, możliwa jedna metoda pomiaru ORR: Ocena wg kryteriów RECIST 1.1 Bezpieczeństwo: ocena występowania poszczególnych AEs Jakość życia: ocena wg kwestionariuszy: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L TCC: ocena czasu od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego TPSA: czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	rPFS: nie, ocena przez BIRC oraz badacza OS: nie, badanie podwójnie zaślepienie ORR: nie, ocena przez BIRC Bezpieczeństwo: nie, badanie podwójnie zaślepienie Jakość życia: nie, punkt końcowy oceniany przez pacjentów, podwójnie zaślepienie, pacjenci nie byli świadomi stosowanej interwencji TCC: nie, badanie podwójnie zaślepienie TPSA: nie, badanie podwójnie zaślepienie
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodne z planem analizy
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Brak

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Niskie

15.2.2 Ocena badania COU-AA-302 przy użyciu narzędzia ROB2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		COU-AA-302
Oceniane porównanie		AAP vs PBO+P
Oceniany punkt końcowy	rPFS (ocena centralna/lokalna), OS, ORR, bezpieczeństwo, jakość życia, TCC, TPSA	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P z wykorzystaniem IVRS/IWRS i bloków permutacyjnych; czynniki stratyfikacji: wyjściowa punktacja ECOG (0 vs 1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P z wykorzystaniem IVRS/IWRS i bloków permutacyjnych; czynniki stratyfikacji: wyjściowa punktacja ECOG (0 vs 1)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (w ocenie bezpieczeństwa analiza mITT)

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT dla rPFS, OS, jakości życia, TCC, TPSA i ORR, analiza mITT dla bezpieczeństwa, z obserwacji utracono 0,5% chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Większość punktów końcowych uznano za obiektywne, natomiast w przypadku rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i jakości życia - dostępne były wyniki oceny tego punktu końcowego po zniesieniu zaślepienia z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, w przypadku ORR ocenę wykonano przed zniesieniem zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Dla rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i jakości życia
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Dla rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i jakości życia
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodnie z planem analizy
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie dla rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i jakości życia, niskie dla pozostałych punktów końcowych		

15.2.3 Ocena badania COU-AA-302 Asia przy użyciu narzędzia ROB2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		

Nazwa badania	COU-AA-302 Asia	
Oceniane porównanie	AAP vs PBO+P	
Oceniany punkt końcowy	rPFS (ocena centralna), ORR, bezpieczeństwo, jakość życia, TCC, TPSA	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (w ocenie bezpieczeństwa analiza mITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa), z obserwacji utracono 0,6% chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia?	Nie	brak

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodnie z planem analizy
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.4 Ocena badania *HEAT* przy użyciu narzędzia *ROB2*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>HEAT</i>
Oceniane porównanie		ENZ vs AAP
Oceniany punkt końcowy		bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup ENZ vs AAP z użyciem REDCap i komputerowo generowanych list randomizacyjnych oraz przyjęciu 60 pacjentów w pierwszym bloku i 110 chorych w ostatnim; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup ENZ vs AAP z użyciem REDCap i komputerowo generowanych list randomizacyjnych oraz przyjęciu

60 pacjentów w pierwszym bloku i 110 chorych w ostatnim; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji		
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza mITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza mITT, z obserwacji nie utracono żadnego pacjenta
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodnie z planem analizy

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

15.2.5 Ocena badania *Khalaf 2019* przy użyciu narzędzia ROB2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Khalaf 2019</i>
Oceniane porównanie		ENZ vs AAP
Oceniany punkt końcowy	rPFS (nie wiadomo czy ocena centralna czy lokalna), TPSA i bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup stosujących: AAP→ENZ lub ENZ→AAP (badanie z grupami naprzemiennymi, typu cross-over), centralnie z wykorzystaniem randomizacji prostej i generowanej komputerowo tablicy liczb losowych
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup stosujących: AAP→ENZ lub ENZ→AAP (badanie z grupami naprzemiennymi, typu cross-over), centralnie z wykorzystaniem randomizacji prostej i generowanej komputerowo tablicy liczb losowych
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (w ocenie bezpieczeństwa analiza mITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa), z obserwacji nie utracono żadnego pacjenta
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Dla rPFS w ocenie lokalnej i bezpieczeństwa
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Dla rPFS w ocenie lokalnej i bezpieczeństwa
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodnie z planem analizy
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie dla rPFS i bezpieczeństwa oraz niskie dla TPSA		

15.2.6 Ocena badania *PREVAIL* przy użyciu narzędzia *ROB2*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
---------	-----------	-----------

Ogólne		
Nazwa badania	PREVAIL	
Oceniane porównanie	ENZ vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	rPFS (ocena centralna/lokalna), OS, ORR, bezpieczeństwo, jakość życia, TCC, TPSA	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO z wykorzystaniem IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: ośrodek
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO z wykorzystaniem IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: ośrodek
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa), z obserwacji utracono 1 pacjenta
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Większość punktów końcowych uznano za obiektywne; dostępne są wyniki oceny bezpieczeństwa po zniesieniu zaślepienia; natomiast w dacie odcięcia danych dla rPFS w ocenie lokalnej, bezpieczeństwa i oceny jakości życia przypadającej na 15.01.2014 r. tylko 3 pacjentów przeszło na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania po zniesieniu zaślepienia, ale jeszcze jej nie rozpoczęło
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodnie z planem analizy
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie dla bezpieczeństwa, niskie dla pozostałych punktów końcowych		

15.2.7 Ocena badania *PREVAIL Asia* przy użyciu narzędzia ROB2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		PREVAIL Asia
Oceniane porównanie		ENZ vs PBO
Oceniany punkt końcowy		bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO, z wykorzystaniem generowanych komputerowo bloków randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: ośrodek

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO, z wykorzystaniem generowanych komputerowo bloków randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: ośrodek
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT (mITT w ocenie bezpieczeństwa), z obserwacji nie utracono żadnego pacjenta
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Większość punktów końcowych uznano za obiektywne, a ocena ORR i jakości życia została przeprowadzona przed zniesieniem zaślepienia; dostępne wyniki dla oceny bezpieczeństwa po zniesieniu zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Dla oceny bezpieczeństwa
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Dla oceny bezpieczeństwa
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	Zgodnie z planem analizy

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

Nie

brak

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Średnie dla bezpieczeństwa, niskie dla pozostałych punktów końcowych

15.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 220. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	

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

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 221. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 222. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					

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

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

Tabela 223. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 224. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 225. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 226. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

15.3.2 Skala Jadad

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

Tabela 227. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> Czy badanie opisano jako randomizowane?

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

- Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
- Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

15.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 228. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za

każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 229. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 230. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.3.5 Skala AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 231. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<p>Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</p>	<p>RCTs</p> <p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p> <p>nie-RCT</p> <p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

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

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

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

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

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

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

15.3.6 Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)

Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*, BPI-SF) jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części, łącznie zawierające 9 pytań (*Cleeland 1994, Basch 2013, BPI-SF 2020*). W pierwszej części znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pierwsze pytanie dotyczy występowania bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (chory zaznacza odpowiedź tak lub nie), w drugim – chory zaznacza na rysunku sylwetki obszar występowania i miejsce najsilniejszego bólu. W kolejnych pytaniach (3- 6) chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Następne pytanie (7) dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych, a kolejne (8) – procentowej ulgi w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu (*Daut 1983, Leppert 2010, NPC 2013*). W drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem, jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi NP., sen (F) i zadowolenie z życia (G).

Podobnie jak w przypadku oceny bólu, są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ (Daut 1983, Leppert 2010, NPC 2013). Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich (Leppert 2010).

15.3.7 Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (Cella 1993). Narzędzie to należy on do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (Cella 1993), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych (Webster 2003). W skład FACT-P wchodzi podskala oceniająca ogólną jakość życia zawierające 27 pytań (z narzędzia FACT-G): stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym oraz podskala specyficzna dla raka gruczołu krokowego zawierająca 12 dodatkowych pytań (Basch 2013, Moul 2012). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta (Moul 2012).

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

Tabela 232. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Yanagisawa 2023</i>	<i>Messina 2023</i>	<i>Alameddine 2023</i>	<i>Bowling 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie zarejestrowano protokołu przeglądu	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zarejestrowano protokół przeglądu w PROSPERO (CRD42023426201).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączonych badań	SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT II lub III fazy, aby zmniejszyć wprowadzenia ryzyko błędu związanego z badaniami nie-RCT.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazę danych PubMed/Medline. Podano zastosowane słowa kluczowe. Zastosowano restrykcje językowe. Przeszukiwano abstrakty konferencyjne oraz clinicaltrials.gov.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano ≥2 bazy danych: PubMed, EMBASE, SCOPUS, Cochrane Library. Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych. Przeszukiwano abstrakty konferencyjne, przeszukano referencje odnalezionych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO? Przeszukano ≥2 bazy danych: Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, Scopus, NCT, PubMed Podano zastosowane słowa kluczowe. Zastosowano restrykcje językowe, nie zastosowano ograniczeń czasowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano ≥2 bazy danych: PubMed, Embase, Ovid All EBM Reviews (Cochrane) Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend. Zastosowano ograniczenia językowe. Przeszukano referencje odnalezionych publikacji, przeszukano ręcznie wyszukiwarki internetowe.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy, niezgodności rozwiązywano w drodze konsensusu z trzecim analitykiem.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana niezależnie przez 3 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy, niezgodność rozwiązywana przez trzecią osobę.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 1 analityka, następnie druga osoba potwierdziła zgodność danych.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 1 analityka, z potwierdzeniem zgodności przez drugą osobę.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

<i>Yanagisawa 2023</i>	<i>Messina 2023</i>	<i>Alameddine 2023</i>	<i>Bowling 2023</i>
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]			
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Przedstawiono tabelkę z oceną RoB wszystkich włączonych badań, bez słownego komentarza przydzielonej oceny	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO??
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Wg autorów pomimo włączenia badań o niskim lub umiarkowanym RoB, wiążącym się z ryzykiem błędu systematycznego w metaanalizie, dzięki dużej liczbie włączonych badań wyniki nadal powinny być wiarygodne.	SPEŁNIONO Wg autorów wysokie ryzyko błędu zaobserwowane w części badań, związane było z brakiem zaślepienia, co nie powinno mieć wpływu na oceniane punkty końcowe opierające się na obiektywnych pomiarach laboratoryjnych, w pozostałych badaniach odnotowano niskie ryzyko błędu.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Nie odnotowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano zaobserwowanej heterogeniczności.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			

<i>Yanagisawa 2023</i>	<i>Messina 2023</i>	<i>Alameddine 2023</i>	<i>Bowling 2023</i>
<p>SPEŁNIONO</p> <p>Podano informacje o możliwym konflikcie interesów części autorów i braku konfliktu interesów pozostałych autorów, podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Podano informacje o możliwym konflikcie interesów, podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów, podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów, podano informację o braku zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.</p>
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

NIR+AAP vs PBO+AAP		
MAGNITUDE [NCT03748641]	Chi 2023	Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41(18):3339-3351.
	Chi 2023a	Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, Castro E, Roubaud G, Pereira de Santana Gomes AJ, Small EJ, Rathkopf DE, Gurney H, Jung W, Mason GE, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Urtishak K, Corral AD, Francis P, Kim W, Efstathiou E. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. <i>Ann Oncol</i> 2023; 34(9):772-782.
	Chi 2022	Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Gomes A, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, del Corral A, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. <i>ASCO Genitourinary Cancers Symposium</i> 2022.
	Chi 2023b	Chi K N N, Castro E, Attard G, Smith M R, Sandhu S K, Efstathiou E, Roubaud G, Small E J J, Gomes A J P D S, Rathkopf D, Saad M, Gurney H P, Jung W, Mason G E, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Kim W, Olmos D. LBA85 Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE. <i>Annals of Oncology</i> 2023; 34:S1326. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.087
	Chi 2023c	Chi K. ESMO 2023: MAGNITUDE Three-Year Update and Final Analysis: Niraparib with Abiraterone Acetate plus Prednisone as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Repair Gene Alteration. Dostęp on-line: https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147524-esmo-2023-magnitude-three-year-update-and-final-analysis-niraparib-with-abiraterone-acetate-plus-prednisone-as-first-line-therapy-in-patients-with-mcrpc-and-hrr-gene-alteration.html
PBO+AAP vs PBO+P		
COU-AA-302 [NCT00887198]	Basch 2013	Basch E, Autio K, Ryan C J, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis C J, Rathkopf D, Smith M R, Mainwaring P N, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers M L, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2013; 14(12):1193-9

	Cella 2016	Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd M B, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. <i>The Journal of community and supportive oncology</i> 2016; 14(4):148-154
	Morris 2015	Morris M J, Molina A, Small E J, de Bono J S, Logothetis C J, Fizazi K, de Souza P, Kantoff P W, Higano C S, Li J, Kheoh T, Larson S M, Matheny S L, Naini V, Burzykowski T, Griffin T W, Scher H I, Ryan C J. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. <i>J Clin Oncol</i> 2015; 33(12):1356-63
	Ryan 2013	Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, Molina A, Logothetis C J, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats J M, Ng S, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. <i>New England journal of medicine</i> 2013; 368(2):138-148
	Ryan 2015	Ryan C J, Smith M R, Fizazi K, Saad F, Mulders P F, Sternberg C N, Miller K, Logothetis C J, Shore N D, Small E J, Carles J, Flaig T W, Taplin M E, Higano C S, de Souza P, de Bono J S, Griffin T W, De Porre P, Yu M K, Park Y C, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf D E. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2015; 16(2):152-60
	Smith 2015	Smith M R, Rathkopf D E, Mulders P F, Carles J, Van Poppel H, Li J, Kheoh T, Griffin T W, Molina A, Ryan C J. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <i>Journal of urology</i> 2015; 194(5):1277-1284
	Rathkopf 2014	Rathkopf D E, Smith M R, de Bono J S, Logothetis C J, Shore N D, de Souza P, Fizazi K, Mulders P F, Mainwaring P, Hainsworth J D, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). <i>European urology</i> 2014; 66(5):815-825
	Teply 2019	Teply B A, Qiu F, Antonarakis E S, Carducci M A, Denmeade S R. Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. <i>Prostate</i> 2019; 79(8):929-933
COU-AA-302 Asia [NCT01591122]	Ye 2017	Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, Alexeev B, Tian Y, Qiu M, Li H, Zhou T, De Porre P, Yu M, Naini V, Liang H, Wu Z, Sun Y. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. <i>Asian Journal of Urology</i> 2017; 4(2):75-85
ENZ vs AAP		
HEAT [CTR: 2017-000099-27]	Ternov 2019	Kvorning Ternov K, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp CM, Bisbjerg R, Palapattu G, Østergren PB. Fatigue, quality of life and metabolic changes in men treated with first-line enzalutamide versus abiraterone plus prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer (HEAT): a randomised trial protocol. <i>BMJ Open</i> 2019; 9(9):e030218

	Ternov 2022	Ternov KK, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, Bisbjerg R, Faber J, Klausen TW, Palapattu G, Østergren PB. Fatigue, health-related quality-of-life and metabolic changes in men treated with enzalutamide or abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised clinical trial (HEAT). <i>Eur J Cancer</i> 2022; 171:75-84.
Khalaf 2019	Khalaf 2019	Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. <i>Lancet Oncol</i> 2019; 20(12):1730-1739.
	Khalaf 2019a	Khalaf DJ, Sunderland K, Eigl BJ, Kollmannsberger CK, Ivanov N, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Gleave ME, Chi KN. Health-related Quality of Life for Abiraterone Plus Prednisone Versus Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from a Phase II Randomized Trial. <i>Eur Urol</i> 2019; 75(6):940-947
ENZ vs PBO		
PREVAIL [NCT01212991]	Armstrong 2020	Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, Parli T, Rosbrook B, van Os S, Beer TM. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. <i>Eur Urol</i> 2020; 78(3):347-357
	Beer 2014	Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(5):424-433
	Beer 2017	Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Evans CP, Kim CS, Kimura G, Miller K, Saad F, Bjartell AS, Borre M, Mulders P, Tammela TL, Parli T, Sari S, van Os S, Theeuwes A, Tombal B. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. <i>Eur Urol</i> 2017; 71(2):151-154
	Kim 2017	Kim CS, Choi YD, Lee SE, Lee HM, Ueda T, Yonese J, Fukagai T, Chiong E, Lau W, Abhyankar S, et al. Post hoc analyses of East Asian patients from the randomized placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Medicine (United States)</i> 2017; 96(27)
	Loriot 2015	Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2015; 16(5):509-521
	Rathkopf 2018	Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, de Bono JS, Tombal B, Parli T, Bhattacharya S, Phung D, Krivoshik A, Scher HI, Morris MJ. Radiographic Progression-Free Survival as a

		Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2018; 4(5):694-701
PREVAIL Asia [NCT01212991]	Pu 2022	Pu YS, Ahn H, Han W, Huang SP, Wu HC, Ma L, Yamada S, Suga K, Xie LP. Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Asian Multiregional, Randomized Study. <i>Adv Ther</i> 2022; 39(6):2641-2656
OLA vs ENZ lub AAP		
PROfound [NCT02987543]	de Bono 2020	de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382(22):2091-2102
	Hussain 2020	Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020; 383(24):2345-2357
	Thiery-Vuillemin 2022	Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, Roubaud G, Procopio G, Shore N, Fizazi K, Dos Anjos G, Gravis G, Joung JY, Matsubara N, Castellano D, Degboe A, Gresty C, Kang J, Allen A, Poehlein C, Saad F. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23(3):393-405

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

Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Gillessen S, Cook A, Brawley C, Gilson C, Rush H, Abdel-Aty H, Amos CL, Murphy C, Chowdhury S, Malik Z, Russell JM, Parkar N, Pugh C, Diaz-Montana C, Pezaro C, Grant W, Saxby H, Pedley I, O'Sullivan JM, Birtle A, Gale J, Srihari N, Thomas C, Tanguay J, Wagstaff J, Das P, Gray E, Alzouebi M, Parikh O, Robinson A, Montazeri AH, Wylie J, Zarkar A, Cathomas R, Brown MD, Jain Y, Dearnaley DP, Mason MD, Gilbert D, Langley RE, Millman R, Matheson D, Sydes MR, Brown LC, Parmar MKB, James ND. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol* 2023; 24(5):443-456

James N D, Clarke N W, Cook A, Ali A, Hoyle A P, Attard G, Brawley C D, Chowdhury S, Cross W R, Dearnaley D P, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *International journal of cancer* 2022; 151(3):422-434

Alkan A, Güç ZG, Gürbüz M, Özgün G, Değirmencioğlu S, Doğan M, Telli TA, Keskin Ö, Arslan Ç, Bilgin B, Göksu SS, Demir H, Köksoy EB, Köstek O, Ertürk İ, Şakalar T, Yaşar A, Türkkan G, Kasım B, Karaoğlu A, Öksüzöğlü BÇ, Yumuk F, Şendur MA, Coşkun HŞ, Çiçin İ, Karadurmuş N, Tanrıverdi Ö, Akbulut H, Ürün Y. Enzalutamide versus Abiraterone Acetate as first-line treatment of castration resistant metastatic prostate cancer in geriatric (≥ 75) patients. *J Men's Health* 2021; 17(4):128-134

Nieprawidłowa populacja - badanie RCT STAMPEDE; do badania włączono chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego, ale nigdzie w kryteriach nie zaznaczono, że to rak oporny na kastrację

Nieprawidłowa populacja - badanie RCT STAMPEDE; do badania włączono chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego, ale nigdzie w kryteriach nie zaznaczono, że to rak oporny na kastrację

Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie bez randomizacji porównujące enzalutamid z octanem abirateronu w 1 linii leczenia populacji chorych na mCRPC w wieku >75 lat [dla komparatorów poszukiwano wyłącznie badań RCT umożliwiających włączenie do sieci porównania pośredniego]

- Alumkal JJ, Chowdhury S, Lorient Y, Sternberg CN, de Bono JS, Tombal B, Carles J, Flaig TW, Dorff TB, Phung D, Forer D, Noonberg SB, Mansbach H, Beer TM, Higano CS. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(5):610-617.e3
- Aragon-Ching JB. Further analysis of PREVAIL: enzalutamide use in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16(6):803-804
- Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, Tombal B, Phung D, Parli T, Krivoshik A, Beer TM. Prognostic Association of Prostate-specific Antigen Decline with Clinical Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Enzalutamide in a Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(6):677-684
- Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, Sternberg CN, Sonpavde G, Tombal B, Templeton AJ, Fizazi K, Phung D, Wong EK, Krivoshik A, Beer TM. Development and validation of a prognostic model for overall survival in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(11):2200-2207
- Attard G, Borre M, Gurney H, Lorient Y, Andresen-Daniil C, Kallela R, Pham T, Taplin ME. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol* 2018; 36(25):2639-2646
- Beer TM, Miller K, Tombal B, Cella D, Phung D, Holmstrom S, Ivanescu C, Skaltsa K, Naidoo S. The association between health-related quality-of-life scores and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Exploratory analyses of AFFIRM and PREVAIL studies. *Eur J Cancer* 2017; 87:21-29
- Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, Rathkopf D, Lorient Y, De Bono J, Tombal B, Abhyankar S, Lin P, Krivoshik A, Phung D, Beer TM. Radiographic progression with non-rising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(2):221-227
- Chi KN, Fleschner N, Chiuri VE, Van Bruwaene S, Hafron J, McNeel DG, De Porre P, Maul RS, Daksh M, Zhong X, Mason GE, Tutrone RF. Niraparib with Abiraterone Acetate and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Phase II QUEST Study Results. *Oncologist* 2023; 28(5):e309-e312
- De Laere B, Crippa A, Discacciati A, Larsson B, Oldenburg J, Mortezaei A, Ost P, Eklund M, Lindberg J, Grönberg H. Clinical Trial Protocol for ProBio: An Outcome-adaptive and Randomised Multiarm Biomarker-driven Study in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2022; 8(6):1617-1621
- Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, Tombal B, Lorient Y, Ivanescu C, Parli T, Balk M, Holmstrom S. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1):130
- Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, Miller K, Kim CS, Kimura G, Armstrong AJ, Sternberg CN, Lorient Y, de Bono J, Noonberg SB, Mansbach H, Bhattacharya S, Perabo F, Beer TM, Tombal B. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 70(4):675-683
- Finelli A, Beer TM, Chowdhury S, Evans CP, Fizazi K, Higano CS, Kim J, Martin L, Saad F, Saarela O. Comparison of Joint and Landmark Modeling for Predicting Cancer Progression in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: A Secondary Post Hoc Analysis of the PREVAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4(6):e2112426
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupie z przerzutami do narządów trzewnych (wątroba lub płuca)
- Opracowanie wtórne - omówienie wyników badania PREVAIL
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza post-hoc do badania PREVAIL, ocena związku pomiędzy wielkością spadku stężenia PSA (od wartości początkowej do 3 miesięcy) i punktami klinicznymi u pacjentów leczonych enzalutamidem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza mająca na celu walidację i próbę identyfikacji czynników predykcyjnych związanych z przeżyciem chorych na mCRPC leczonych enzalutamidem, na podstawie rekordów pojedynczych pacjentów z bazy danych badania PREVAIL
- Nieprawidłowa populacja - populacja po enzalutamidzie: chorzy na wcześniej nieleczonym mCRPC otrzymywali w 1. okresie badania enzalutamid, a następnie mężczyźni z brakiem wzrostu stężenia PSA (w tygodniach 13 i 21) byli w wyniku randomizacji włączani do grup: AAP vs AAP + ENZ
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna post-hoc z badań AFFIRM i PREVAIL, ocena związku pomiędzy wynikami oceny HRQoL a wynikami punktów oceny skuteczności klinicznej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc w grupie pacjentów otrzymujących w wyniku randomizacji enzalutamid w badaniu PREVAIL; ocena wyjściowej charakterystyki pacjentów i głównego punktu końcowego w podgrupie pacjentów z radiograficzną progresją przy obecności lub braku jednoczesnego wzrostu stężenia PSA
- Nieprawidłowa populacja - chorzy na mCRPC z progresją na 1 wcześniejszej linii terapii celowanej na receptor androgenowy stosowanej w mCRPC
- Nieprawidłowy rodzaj badania - opis metodyki badania ProBio (NCT03903835), nie opublikowano wyników
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL: analiza jakości życia na podstawie zmian wyników skal EQ-5D dimensions i VAS - w badaniu MAGNITUDE nie przedstawiono wyników oceny w tych skalach, więc takie punkty końcowe nie były uwzględnione w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie umiejscowienia i rozległości choroby pierwotnej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania PREVAIL, ocena możliwości przewidywania ryzyka rPFS na podstawie dynamicznych modeli predykcyjnych, przy użyciu ciągłych ocen PSA

- George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovský J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(4):284-294
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, Forer D, Parli T, Phung D, Tombal B, Beer TM, Sternberg CN. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27(2):286-294
- Izumi K, Shima T, Mita K, Kato Y, Kamiyama M, Inoue S, Tanaka N, Hoshi S, Okamura T, Yoshio Y, Enokida H, Chikazawa I, Kawai N, Hashimoto K, Fukagai T, Shigehara K, Takahara S, Kadono Y, Mizokami A. Enzalutamide Versus Abiraterone plus Prednisolone Before Chemotherapy for Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Open Sci* 2022; 41:16-23
- Kim CS, Theeuwes A, Kwon DD, Choi YD, Chung BH, Lee HM, Lee KH, Lee SE. The PREVAIL trial of enzalutamide in men with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of Korean patients. *Investig Clin Urol* 2016; 57(3):174-183
- Kimura G, Ueda T. Post hoc analysis of Japanese patients from the placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer-updated results. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47(3):262-264
- Kimura G, Yonese J, Fukagai T, Kamba T, Nishimura K, Nozawa M, Mansbach H, Theeuwes A, Beer TM, Tombal B, Ueda T. Enzalutamide in Japanese patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer: A post-hoc analysis of the placebo-controlled PREVAIL trial. *Int J Urol* 2016; 23(5):395-403
- Matsubara N, Nishimura K, Kawakami S, Joung JY, Uemura H, Goto T, Kwon TG, Sugimoto M, Kato M, Wang SS, Pang ST, Chen CH, Fujita T, Nii M, Shen L, Dujka M, Hussain M, de Bono J. Olaparib in patients with mCRPC with homologous recombination repair gene alterations: PROfound Asian subset analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2022; 52(5):441-448
- Morris MJ, Heller G, Hillman DW, Bobek O, Ryan C, Antonarakis ES, Bryce AH, Hahn O, Beltran H, Armstrong AJ, Schwartz L, Lewis LD, Beumer JH, Langevin B, McGary EC, Mehan PT, Goldkorn A, Roth BJ, Xiao H, Watt C, Taplin ME, Halabi S, Small EJ. Randomized Phase III Study of Enzalutamide Compared With Enzalutamide Plus Abiraterone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Alliance A031201 Trial). *J Clin Oncol* 2023; 41(18):3352-3362.
- Powles T, Yuen KC, Gillessen S, Kadel EE 3rd, Rathkopf D, Matsubara N, Drake CG, Fizazi K, Piulats JM, Wysocki PJ, Buchschacher GL Jr, Alekseev B, Mellado B, Karaszewska B, Doss JF, Rasuo G, D'Amico A, Mariathasan S, Williams P, Sweeney CJ. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022; 28(1):144-153
- Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, Procopio G, Feyereabend S, Joung JY, Gravis G, Nishimura K, Gedye C, Padua C, Shore N, Thierry-Vuillemin A, Saad F, van Alphen R, Carducci MA, Desai C, Brickel N, Poehlein C, Del Rosario P, Fizazi K. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. *Eur J Cancer* 2022; 170:73-84
- Saad F, Chi KN, Shore ND, Graff JN, Posadas EM, Lattouf JB, Espina BM, Zhu E, Yu A, Hazra A, De Meulder M, Mamidi RNVS, Bradic B, Francis P, Hayreh V, Rezazadeh Kalebasty A. Niraparib with androgen receptor-axis-targeted therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and pharmacokinetic results from a phase 1b study (BEDIVERE). *Cancer Chemother Pharmacol* 2021; 88(1):25-37
- Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; retrospektywne badanie kohortowe oceniające sposoby leczenia i uzyskiwane efekty u pacjentów z mCRPC w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; w badaniu nie oceniano leczenia produktem Akeega (NIR+AAP)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupie chorych w wieku ≥ 75 lat
- Nieprawidłowa populacja - pierwsza linia leczenia hormonalnego, ENZ vs AAP, u chorych na CRPC przed chemioterapią, bez względu na obecność lub brak przerzutów, prowadzone w Japonii; badanie ENABLE
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupie pacjentów z Korei
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, zaktualizowana analiza w podgrupie pacjentów z Japonii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupie pacjentów z Japonii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PROfound, analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich
- Nieprawidłowy komparator - porównanie ENZ vs ENZ + AAP (terapia nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie - takie leczenie nie jest w Polsce refundowane) w ramach badania RCT; badanie Alliance A031201
- Nieprawidłowy komparator - badanie IMbassador250 (NCT03016312), w którym porównywano ENZ vs ENZ + atezolizumab (terapia nie stanowiąca komparatora w niniejszym raporcie - takie leczenie nie jest w Polsce refundowane) u chorych na mCRPC, po progresji na AAP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PROfound, analiza 4 najczęstszych AEs i AESI
- Nieprawidłowa populacja - badanie BEDIVERE (NCT02924766), chorzy na mCRPC leczeni wcześniej ≥ 2 liniami terapii systemowej, w tym ≥ 1 terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy w raku gruczołu krokowego i ≥ 1 linią wcześniejszej chemioterapii opartej na taksanach (docetaksel otrzymywało około 90% chorych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna post-hoc z badań AFFIRM i PREVAIL, ocena wpływu zdarzeń

- related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2017; (no pagination)
- Skaltsa K, Ivanescu C, Naidoo S, Phung D, Holmstrom S, Latimer NR. Adjusting Overall Survival Estimates after Treatment Switching: a Case Study in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol* 2017; 12(1):111-121
- Taplin ME, Armstrong AJ, Lin P, Krivoschik A, Phung D, Parli T, Tombal B, Beer TM. Clinical Outcomes of Chemotherapy Naïve Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Low Baseline Prostate Specific Antigen Treated with Enzalutamide vs Placebo. *J Urol* 2017; 198(6):1324-1332
- Tombal BF, Freedland SJ, Armstrong AJ, Beer TM, Stenzl A, Sternberg CN, Hussain M, Ganguli A, Ramaswamy K, Bhaduria H, Ivanescu C, Turnbull J, Holmstrom S, Saad F. Impact of enzalutamide on patient-reported fatigue in patients with prostate cancer: data from the pivotal clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25(2):288-295
- Armstrong AJ, Saad F, Phung D, Dmuchowski C, Shore ND, Fizazi K, Hirmand M, Forer D, Scher HI, Bono J. Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Cancer* 2017; 123(12):2303-2311.
- Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015; 26(1):179-185.
- Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10):1147-1156.
- Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer* 2017; 123(2):253-262.
- Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, Sternberg CN, Fizazi K, Hirmand M, Franks B, Haas GP, de Bono J, de Wit R. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU Int* 2015; 115(1):41-49.
- Saad F, de Bono J, Shore N, Fizazi K, Loriot Y, Hirmand M, Franks B, Haas GP, Scher HI. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol* 2015; 67(2):223-230.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1187-1197.
- Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, Hirmand M, Forer D, Scher HI. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014; 25(2):429-434.
- Zhao JL, Fizazi K, Saad F, Chi KN, Taplin ME, Sternberg CN, Armstrong AJ, de Bono JS, Duggan WT, Scher HI. The Effect of Corticosteroids on Prostate Cancer Outcome Following Treatment with Enzalutamide: A Multivariate Analysis of the Phase III AFFIRM Trial. *Clin Cancer Res* 2022; 28(5):860-869.
- Bellmunt J, Kheoh T, Yu M K, Smith M R, Small E J, Mulders P F, Fizazi K, Rathkopf D E, Saad F, Scher H I, Taplin M E, Davis I D, Schrijvers D, Protheroe A, Molina A, De Porre P, Griffin T W, de Bono J S, Ryan C
- związanych ze szkieletem (SRE) na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analizy wpływu enzalutamidu vs placebo na OS, uwzględniająca potencjalne czynniki zakłócające po zmianie na terapię przeciwnowotworową, które nie są częścią standardowej ścieżki leczenia mCRPC w Wielkiej Brytanii; analizy prezentowane z perspektywy Wielkiej Brytanii, rutynowo rozpatrywane przez NICE
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PREVAIL, analiza w podgrupie pacjentów z niskim stężeniem PSA i dużym obciążeniem chorobą
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wpływu leczenia enzalutamidem na zmęczenie (patient-reported fatigue) na podstawie danych z 4 badań RCT: PREVAIL (NCT01212991), ARCHES (NCT02677896), PROSPER (NCT02003924), AFFIRM (NCT00974311); wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego z badań
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT AFFIRM, porównujące ENZ vs PBO w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z badań COU-AA-301, COU-AA-302, ocena wpływu wcześniejszej terapii

- J, Oudard S. Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies. *Eur Urol* 2016; 69(5):924-32
- Cella D, Traina S, Li T, Johnson K, Ho K F, Molina A, Shore N D. Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. *Annals of oncology* 2018; 29(2):392-397
- de Bono J S, Logothetis C J, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi K N, Jones R J, Goodman O B, Saad F, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England journal of medicine* 2011; 364(21):1995-2005
- Fizazi K, Scher H I, Molina A, Logothetis C J, Chi K N, Jones R J, Staffurth J N, North S, Vogelzang N J, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman O B Jr, Sternberg C N, Li J H, Kheoh T, Haqq C M, de Bono J S. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10):983-92
- Goodman O B, Flaig T W, Molina A, Mulders P F, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono J S, Scher H I. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014; 17(1):34-39
- Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon D D, Sternberg C N, Cella D, Fizazi K, Logothetis C J, Kheoh T, Haqq C M, de Bono J S, Scher H I. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49(17):3648-57
- Logothetis C J, Basch E, Molina A, Fizazi K, North S A, Chi K N, Jones R J, Goodman O B, Mainwaring P N, Sternberg C N, Efstathiou E, Gagnon D D, Rothman M, Hao Y, Liu C S, Kheoh T S, Haqq C M, Scher H I, de Bono J S. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(12):1210-7
- Martin L J, Alibhai S M H, Komisarenko M, Timilshina N, Finelli A. Identification of subgroups of metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with abiraterone plus prednisone at low- vs. High-risk of radiographic progression: an analysis of COU-AA-302. *Canadian urological association journal* 2019; 13(6):192-200
- Miller K, Carles J, Gschwend J E, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May S D. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *European urology* 2018; 74(1):17-23
- Montgomery B, Kheoh T, Molina A, Li J, Bellmunt J, Tran N, Lortot Y, Efstathiou E, Ryan C J, Scher H I, et al. Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301. *European urology* 2015; 67(5):866-873
- Mulders P F, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano C S, Chi K N, Li J, Kheoh T, Haqq C M, Fizazi K. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *European urology* 2014; 65(5):875-883
- Pan J, Wang J, Wei Y, Zhang T, Zhang S, Ye D, Zhu Y. Combination of body mass index and albumin predicts the survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone: A post hoc analysis of two randomized trials. *Cancer Medicine* 2021; 10(19):6697-6704
- endokrynnej na skuteczność kliniczną AAP; przedstawiono wyniki oddzielnie dla obu badań
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z badań COU-AA-301, COU-AA-302, analiza związku pomiędzy zmianą wyników PROs a wynikami skuteczności klinicznej; przedstawiono wyniki oddzielnie dla obu badań
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania COU-AA-302 (NCT00887198), analiza wyników w podgrupie z niskim i wysokim ryzykiem radiograficznej progresji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania COU-AA-302 (NCT00887198), analiza czynników prognostycznych wystąpienia odpowiedzi na leczenie, na podstawie oceny bólu, stężenia PSA i wyniku skali Gleasona
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z badań COU-AA-301, COU-AA-302, ocena prognostycznej wartości wskaźnika BMI, stężenia albuminy w surowicy oraz jednoczesnej analizy BMI i stężenia albuminy na przeżycie

- Rao A, Scher H I, De Porre P, Yu M K, Londhe A, Qi K, Morris M J, Ryan C. Impact of clinical versus radiographic progression on clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer. *ESMO Open* 2020; 5(6):e000943
- Roy S, Sun Y, Morgan S C, Wallis C J D, King K, Zhou Y M, D'Souza L A, Azem O, Cueto-Marquez A E, Camden N B, Spratt D E, Kishan A U, Saad F, Malone S. Effect of Prior Local Therapy on Response to First-line Androgen Receptor Axis Targeted Therapy in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the COU-AA-302 Trial. *European Urology* 2023; 83(6):571-579
- Ryan C J, Kheoh T, Li J, Molina A, De Porre P, Carles J, Efstathiou E, Kantoff P W, Mulders P F A, Saad F, et al. Prognostic Index Model for Progression-Free Survival in Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Abiraterone Acetate Plus Prednisone. *Clinical genitourinary cancer* 2018; 16(1):72-77.e1
- Ryan C J, Molina A, Li J, Kheoh T, Small E J, Haqq C M, Grant R P, de Bono J S, Scher H I. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(22):2791-8
- Ryan C J, Peng W, Kheoh T, Welkowsky E, Haqq C M, Chandler D W, Scher H I, Molina A. Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(2):192-8
- Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf D E, Smith M R, De Bono J S, Logothetis C J, De Souza P, Fizazi K, Mulders P F A, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. *European urology* 2015; 68(4):570-577
- Scher H I, Heller G, Molina A, Attard G, Danila D C, Jia X, Peng W, Sandhu S K, Olmos D, Riisnaes R, McCormack R, Burzykowski T, Kheoh T, Fleisher M, Buyse M, de Bono J S. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(12):1348-55
- Sternberg C N, Castellano D, Daugaard G, Géczi L, Hotte S J, Mainwaring P N, Saad F, Souza C, Tay M H, Garrido J M, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *The lancet Oncology* 2014; 15(11):1263-1268
- Sternberg C N, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, Rothman M, Gagnon D D, Kheoh T, Haqq C M, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2013; 24(4):1017-1025
- Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, Shan Y, Huang Y, Jin J, Ye Z Q, Xie L, Lin G, Feng Y, De Porre P, Liu W, Ye D. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *International Journal of Urology* 2016; 23(5):404-411
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania COU-AA-302 (NCT00887198), ocena wpływu klinicznej i radiograficznej progresji choroby na kliniczne punkty końcowe
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania COU-AA-302 (NCT00887198), ocena wpływu wcześniejszej terapii miejscowej na odpowiedź na leczenie pierwszej linii terapii celowanej na receptor androgenowy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania COU-AA-302 (NCT00887198), opracowanie modelu indeksu prognostycznego dla rPFS na podstawie początkowych charakterystyk klinicznych i parametrów laboratoryjnych
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania COU-AA-302 (NCT00887198), analiza wyników w podgrupie chorych stosujących jako leczenie dodatkowe terapię celowaną na kości (BTT, z ang. bone-targeted therapy) w porównaniu do chorych nie stosujących takiej terapii; analiza w momencie trzeciej analizy interim
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej, zainicjowanej po zakończeniu próby COU-AA-301, w którym chorym zapewniono dostęp do AAP chorych z mCRPC po progresji w trakcie wcześniejszej chemioterapii; terapia trwała do momentu progresji choroby lub gdy abirateron stał się dostępny w danym kraju
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT COU-AA-301, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)
- Nieprawidłowa populacja - badanie RCT NCT01695135, porównujące AAP vs PBO+P w populacji chorych na mCRPC po progresji choroby na docetakselu (populację docelową raportu stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana)

15.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Alameddine 2023** Alameddine Z, Niazi M R K, Rajavel A, Behgal J, Keesari P R, Araji G, Mustafa A, Wei C, Jahangir A, Terjanian T O. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Assessing the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Current Oncology* 2023; 30(10):9262-9275

- Antonarakis 2020** Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(5):594-611
- Bowling 2023** Bowling G C, Swargaloganathan P, Heintz C, Madan R A, Eldhose B, Dobi A, Chesnut G T. Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials. *Cancers* 2023; 15(19)
- Fazekas 2023** Fazekas T, Széles Á D, Teutsch B, Csizmarik A, Vékony B, Kói T, Ács N, Hegyi P, Hadaschik B, Nyirády P, Szarvas T. Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors Have Comparable Efficacy with Platinum Chemotherapy in Patients with BRCA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2023
- Messina 2023** Messina C, Giunta E F, Signori A, Rebuzzi S E, Banna G L, Maniam A, Buti S, Cattrini C, Fornarini G, Bauckneht M, Greystoke A, Plummer R, Oing C, Rescigno P. Combining PARP Inhibitors and Androgen Receptor Signalling Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Quantitative Synthesis and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2023
- Ratta 2020** Ratta R, Guida A, Scotté F, Neuzillet Y, Teillet AB, Leuret T, Beuzebec P. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(4):549-560
- Yanagisawa 2023** Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Kimura T, Shariat S F. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol* 2023; 33(3):219-229

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

- Cao B, Kim M, Reizine N M, Moreira D M. Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2023; 6(3):237-250
Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających inhibitory PARP, w tym niraparyb; celem przeglądu była ocena zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ARSI w leczeniu raka gruczołu krokowego
- Colloca G, Venturino A, Governato I, Checcaglini F. Incidence and Correlates of Fatigue in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(1):5-11
Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających inhibitory PARP, w tym niraparyb; celem przeglądu była ocena występowania zmęczenia związanego z chorobą oraz czynników prawdopodobnie związanych z jego występowaniem u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT oceniających docetaksel, kabazytaksel, abirateron, sipuleucel-T lub enzalutamid
- Fenton SE, Chalmers ZR, Hussain M. PARP Inhibition in Advanced Prostate Cancer. *Cancer J* 2021; 27(6):457-464
Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, celem opracowania był opis zastosowania inhibitorów PARP w monoterapii i w skojarzeniu u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego na podstawie dostępnych badań
- Flippot R, Patrikidou A, Aldea M, Colomba E, Lavaud P, Albigès L, Naoun N, Blanchard P, Terlizzi M, Garcia C, Bernard-Tessier A, Fuerea A, Di Palma M, Escudier B, Lorient Y, Baciarello G, Fizazi K. PARP Inhibition, a New Therapeutic Avenue in Patients with Prostate Cancer. *Drugs* 2022; 82(7):719-733
Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, celem opracowania był opis znaczenia inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz przedstawienie danych klinicznych dotyczących ich stosowania na różnych etapach leczenia
- Labriola MK, Atiq S, Hirshman N, Bitting RL. Management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer following potent androgen receptor inhibition: a review of novel investigational therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(2):301-309
Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy podali informację o przeszukaniu baz Medline i Pubmed oraz abstraktów konferencyjnych, nie przedstawili strategii wyszukiwania ani innych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, celem opracowania był opis nowych leków (w tym inhibitorów PARP) i ich roli w leczeniu mCRPC na podstawie danych z badań klinicznych
- Niazi M, Jahangir A, Saha S, Sattar S, Asti D, Bershady A. Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncology (Williston Park)* 2021; 35(11):708-715
Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających niraparyb, celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów PARP w porównaniu do SOC u pacjentów z mCRPC na podstawie badań RCT (uwzględniono badania oceniające olaparyb i welparyb)

Rehman L U, Nisar M H, Fatima W, Sarfraz A, Azeem N, Sarfraz Z, Robles-Velasco K, Cherrez-Ojeda I. Immunotherapy for Prostate Cancer: A Current Systematic Review and Patient Centric Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12(4)

Stellato M, Guadalupi V, Sepe P, Mennitto A, Claps M, Zattarin E, Verzoni E, Valdagno R, De Braud FGM, Santini D, Tonini G, Procopio G. The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020

Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z. Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(9):1751-1768

Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X. Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie nie przedstawiono wyników badań oceniających niraparyb; celem tego przeglądu było zebranie dostępnych dowodów naukowych dotyczących chorych w dowolnym stadium/stopniu raka gruczołu krokowego, u których stosowano immunoterapię w monoterapii lub skojarzeniu w porównaniu z aktywną grupą kontrolną lub standardową opieką; zaprezentowano wyniki zakończonych badań klinicznych III fazy, w których oceniano immunoterapię u chorych z rakiem gruczołu krokowego oraz przedstawiono indeks badań klinicznych (2022) fazy I-III prowadzonych w tej dziedzinie

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, celem opracowania był opis występowania mutacji genów HRR i ich znaczenia klinicznego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz przedstawienie danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających niraparyb ani inne inhibitory PARP, celem przeglądu i przeprowadzonej metaanalizy sieciowej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków celowanych stosowanych u pacjentów z mCRPC w porównaniu do placebo na podstawie badań RCT

Nieprawidłowa interwencja - w przeglądzie z metaanalizą uwzględniono jedno badanie oceniające niraparyb w monoterapii, nie uwzględniono badań oceniających niraparyb + AAP, celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów PARP u pacjentów z mCRPC

15.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 09 października 2023 roku.

Tabela 233. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib[nm] OR niraparib[all]	583
2	abiraterone[nm] OR abiraterone[all]	3354
3	#1 AND #2	17
4	"prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]	189911
5	metastatic[all] AND "castration resistant"[all]	6939
6	#4 AND #5	6928
7	#3 AND #6	14
8	#2 AND #6	1791
9	enzalutamide[nm] OR enzalutamide[all]	3194
10	#9 AND #6	1497
11	olaparib[all] OR olaparib[nm]	2897
12	#11 AND #6	161
13	#8 OR #10 OR #12	2364
14	randomized controlled trial[pt]	603983
15	random allocation[mh]	106965
16	random*[tiab]	1466443
17	controlled[tiab]	986055
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2179918
19	#13 AND #18	454
20	#7 OR #19	466

Tabela 234. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim	2915
2	('abiraterone'/exp OR abiraterone) AND [embase]/lim	10374
3	#1 AND #2	230
4	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim	267212
5	'metastatic' AND 'castration resistant' AND [embase]/lim	13291
6	#4 AND #5	13003
7	#3 AND #6	105

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#2 AND #6	4764
9	('enzalutamide'/exp OR enzalutamide) AND [embase]/lim	10408
10	#6 AND #9	4286
11	('olaparib'/exp OR olaparib) AND [embase]/lim	10311
12	#6 AND #11	587
13	#8 OR #10 OR #12	5951
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	650407
15	randomization:de AND [embase]/lim	72832
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1666954
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1042114
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2271780
19	#13 AND #18	1201
20	#7 OR #19	1284

Tabela 235. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib	275
2	abiraterone	1146
3	#1 AND #2	21
4	[mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer"	16563
5	metastatic AND "castration resistant"	1872
6	#4 AND #5	1866
7	#3 AND #6	10
8	#2 AND #6	713
9	enzalutamide	983
10	#9 AND #6	592
11	olaparib	898
12	#11 AND #6	106
13	#8 OR #10 OR #12	976
14	#13 in Trials	973
15	#7 OR #14	973

15.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.10.1 MAGNITUDE

Tabela 236. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MAGNITUDE*.

MAGNITUDE (publikacje <i>Chi 2023</i> i <i>Chi 2023a</i> , doniesienia konferencyjne <i>Chi 2022</i> , <i>Chi 2023b</i> i <i>Chi 2023c</i> oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (318 ośrodków, w tym 9 w Polsce)	Sponsor	Janssen Research & Development, LLC
Okres obserwacji	<p>Data odcięcia 8.10.2021 (publikacja <i>Chi 2023</i> i doniesienie <i>Chi 2022</i> oraz MAGNITUDE CSR IA1): 18,6 mies. (zakres: 0,3-29,0) w kohorcie HRR+ i 16,7 mies. w podgrupie BRCA1/2.</p> <p>Data odcięcia 17.06.2022 (publikacja <i>Chi 2023a</i> oraz MAGNITUDE CSR IA2): 26,8 mies. (zakres: 0,3-37,1) w kohorcie HRR+ i 24,8 mies. (zakres: 0,5-36,8) w podgrupie BRCA1/2.</p> <p>Data odcięcia 17.05.2023 (doniesienia konferencyjne <i>Chi 2023b</i>, <i>Chi 2023c</i>): 25,9 mies. w podgrupie BRCA1/2.</p> <p>Rozpoczęcie badania: luty 2019</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>W celu uzyskania mocy statystycznej rzędu 87%, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia HR na poziomie 0,65 dla rPFS (mediana rPFS 13 miesięcy dla PBO+AAP vs 20 miesięcy dla NIR+AAP) oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 220 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS). Na tej podstawie wielkość populacji kohorty 1 oszacowano na 400 pacjentów. Zaplanowano, aby chorzy z mutacją BRCA 1 lub 2 stanowili $\geq 50\%$ populacji kohorty 1.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Hierarchiczna analiza punktów końcowych: w pierwszej kolejności oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy (rPFS) w podgrupie z mutacją BRCA (alfa=0,05, test dwustronny). Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę rPFS w całej kohorcie 1 HRR BM+. Następnie po wykazaniu istotności w całej kohorcie wykonano analizę drugorzędowych punktów końcowych w całej populacji oraz we wcześniej ustalonych podgrupach.</p> <p>Do analizy ciągłych punktów końcowych wykorzystano liczbę grupy (n), średnią, odchylenie standardowe, medianę, minimum i maksimum.</p> <p>Do oceny czasu do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) oraz obliczenia HR wraz z przedziałami ufności wykorzystano metodę Kaplana Meiera oraz model Coxa.</p> <p>Nie zaplanowano analizy <i>interim</i> dla analizy rPFS. Dla analizy OS, TCC, TSP zaplanowano 2 analizy <i>interim</i> oraz analizę końcową, po wystąpieniu około 100, 170 i 246 zgonów.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – dla kohorty 1 oceniano wszystkie osoby poddane randomizacji (ITT).</p> <p><u>Jakość życia</u> – w populacji ITT.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> – oceniane w grupie wszystkich osób poddanych randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku (kohorty 1 i 2, analiza osobno dla poszczególnych kohort).</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (progresja zmian w tkankach miękkich oceniona w TK lub MR lub progresja zmian kostnych oceniona w badaniu scyntygraficznym; ocena przez niezależną, zaślepioną komisję, BIRC) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny 		

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

- Czas do progresji objawów (TSP, z ang. *time to symptomatic progression*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do włączenia radioterapii z powodu objawów kostnych lub konieczności interwencji chirurgicznej, innych procedur (założenie nefrostomii, cewnikowanie pęcherza moczowego, EBRT, zabieg operacyjny), wystąpienia innych zdarzeń związanych z chorobą nowotworową (np. złamanie kości), rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej z powodu bólu nowotworowego
- Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC, z ang. *time to initiation of cytotoxic chemotherapy*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty włączenia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego
- Bezpieczeństwo

Inne punkty końcowe:

- Czas do progresji PSA, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG3
- Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *second-progression-free survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do drugiej progresji (radiologicznej, klinicznej lub PSA) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Czas do progresji bólu, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji bólu (wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 poziomy od poziomu początkowego wg BPI-SF (pytanie 3, czyli największa intensywność bólu) – utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach)
- Punkty końcowe oceniane przez pacjentów, PROs (*patient-reported outcomes*) – ocena jakości życia wg kwestionariuszy: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L, PRO-CTCAE
- Wykorzystanie zasobów medycznych związane z kontaktami z opieką medyczną
- Parametry opisujące zależności ekspozycji na lek a odpowiedzi na leczenie (*exposure-response*)

Interwencja i komparatory

Pacjenci byli poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grup: NIR+AAP vs PBO+AAP.

Interwencja: niraparyb (NIR) + octan abirateronu + prednizon (AAP)

NIR: 200 mg (2 × 100 mg w kapsułkach) raz dziennie p.o.

AAP: octan abirateronu 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie + prednizon 10 mg (2 × 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie po 1 tabletkę) p.o.

Komparator: PBO + APP

PBO: w kapsułkach o wyglądzie identycznym do NIR

AAP: tak jak w grupie interwencji

Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Pacjenci otrzymywali leczenie doustnie, w trybie ambulatoryjnym. Leki przyjmowano rano, ≥ 2 h przed i ≥ 1 h po podaniu leków nie wolno było spożywać pokarmów.

Leczenie kontynuowane do momentu wyst. kryteriów przerwania leczenia: potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia badania (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Leczenie towarzyszące: wymagano, aby pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej w trakcie trwania badania kontynuowali przyjmowanie GnRH-a w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl).

Modyfikacja dawki: czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia ciężkich AEs (≥ 3), wznowienie po ustąpieniu AEs; wstrzymanie leczenia na ≥ 24 h przed procedurami wymagającymi hospitalizacji.

W przypadku zaprzestania stosowania jednego z leków (NIR/PBO lub AA) drugi lek mógł być nadal stosowany.

Dozwolone: wszystkie terapie stosowane w trakcie trwania badania od skryningu aż do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanych leków muszą być odnotowane.

Niedozwolone: inne leki będące w trakcie badań, inne leczenie przeciwnowotworowe, inne leki działające na oś androgenową, testosteron, radioterapia (w wybranych przypadkach może być dopuszczona radioterapia paliatywna), chemioterapia, immunoterapia, dietylostylbestrol lub podobni antagoniści receptora estrogenowego, granat lub sok z granatu, spironolakton, radiofarmaceutyki, silnie induktory CYP3A4.

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego
- Status mutacji genu HRR: dla kohorty 1 – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza
- Wiek ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami)
- Przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

- Kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną
 - W przypadku braku kastracji chirurgicznej, zdolność do kontynuowania stosowania GnRHa w trakcie badania
 - Status ECOG 0-1
 - Wynik ≤ 3 dla pytania nr 3 w kwestionariuszu BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 h)
 - Następujące wartości parametrów laboratoryjnych w momencie skryningu:
 - Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, bez transfuzji w ciągu ≥ 30 dni
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl
 - Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiórce moczu
 - Stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi $>1,5 \times$ GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $\leq 1,5 \times$ GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego)
 - AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN
 - Zdolność do polykania tabletek i kapsulek w całości
 - Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji oraz nieoddawanie nasienia w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
 - Zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania
-
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP
 - Leczenie systemowe (leczenie nowej generacji, celowane na receptor androgenowy [AR], np. enzalutamid, apalutamid, darolutamid, chemioterapia oparta na taksanach, lub stosowanie AAP przez ≥ 4 miesiące przed randomizacją) mCRPC, lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC
 - U pacjentów otrzymujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – udokumentowana progresja PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu
 - Obecność objawowych przerzutów do mózgu
 - Diagnoza MDS lub AML aktualnie lub w historii
 - Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu *in situ* w całkowitej remisji) w ciągu ≤ 2 lat przed randomizacją lub nowotwór, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej
 - Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub niedokrwienie wymagające pomostowania aortalno-wieńcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub choroba niedokrwienności serca II-IV NYHA
 - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej
 - Obecny stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania prednizonu
 - Choroba przewlekła wymagająca aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg dziennie (lub ekwiwalent)
 - Aktywne lub objawowe WZW lub przewlekła choroba wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby)
 - Niewydolność kory nadnerczy w historii
 - Rozpoznana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja AA lub niraparybu lub substancji pomocniczych
 - Chorzy zakażeni HIV:
 - Nie otrzymujący terapii antyretrowirusowej
 - Otrzymujący terapię antyretrowirusową, która może wchodzić w interakcję z badanym leczeniem
 - Zmiana terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przez skryningiem
 - Liczba CD4 < 350 podczas skryningu
 - Zakażenia oportunistyczne AIDS w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia skryningu

**Kryteria
wykluczenia**

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

- Chorzy, którzy w czasie ≤ 28 dni przed randomizacją otrzymali transfuzję płytek krwi lub erytrocytów, krwiotwórcze czynniki wzrostowe, lek będący w fazie badań w terapii raka gruczołu krokowego, radioterapię, przeżyli rozległą operację

Charakterystyka populacji (podgrupa BRCA1/2)	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1	kości	narządy wewnętrzne
NIR+AAP, N=113	67 (45-100)	69 (61,1%)	44 (38,9%)	99 (87,6%)	26 (23,0%)
PBO+AAP, N=112	68 (43-88)	80 (71,4%)	32 (28,6%)	93 (83,0%)	22 (19,6%)

Charakterystyka populacji (podgrupa BRCA1/2)	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (zakres)
	Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach w mHSPC	Wcześniejsze leczenie celowane na receptor androgenowy w nmCRPC/mHSPC	AAP (≤ 4 mies.) w L1 mCRPC	
NIR+AAP, N=113	26 (23,0%)	6 (5,3%)	30 (26,5%)	18,7 (0,1-2225,8)
PBO+AAP, N=112	29 (25,9%)	5 (4,5%)	29 (25,9%)	14,1 (0,1-4400,0)

Wyjściowe różnice między grupami
Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów są w większości zbalansowane. Jednak w grupie NIR+AAP odnotowano częstsze występowanie niekorzystnych czynników prognostycznych takich jak gorszy stan sprawności wg ECOG oraz obecność przerzutów do narządów wewnętrznych.

Przebieg chorych (podgrupa BRCA1/2)	Randomizacja do kohorty HRR+	Randomizacja do podgrupy BRCA1/2	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuowanie badania (DCO: 17.06.2022)
				ogółem	AEs	PD	Inne	
NIR+AAP	423	113 (100%)	113 (100%)	66 (58,4%)	14 (12,4%)	47 (41,6%)	1 (0,9%)	47 (41,6%)
PBO+AAP		112 (100%)	112 (100%)	83 (74,1%)	4 (3,6%)	76 (67,9%)	0 (0,0%)	29 (25,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności

Analiza rPFS	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]		
IA1, odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)†				
BRCA1/2	Ocena centralna	16,6 (13,86; NO [^])	10,9 (8,31; 13,80 [^])	0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014
	Ocena badacza	19,3	12,4	0,50 (0,33; 0,75), p = 0,0006
HRR+	Ocena centralna	16,5 (13,83; 19,38 [^])	13,7 (10,91; 16,39 [^])	0,73 (0,56; 0,96), p = 0,0217
	Ocena badacza	19,0	13,9	0,64 (0,49; 0,86), p = 0,0022
	Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	bd.	bd.	0,652 (0,496; 0,858); IS
IA2, odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)‡				

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

	Ocena centralna	19,5 (14,98; 28,71 [^])	10,9 (8,31; 13,73 [^])	0,55 (0,39; 0,78), p = 0,0007
BRCA1/2	Ocena badacza	29,3	13,8	0,46 (0,32; 0,67), p < 0,0001
	Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	bd.	bd.	0,50 (0,35; 0,71), p < 0,0001
HRR+	Ocena centralna	16,7 (14,42; 20,76 [^])	13,7 (10,91; 14,62 [^])	0,76 (0,60; 0,97), p = 0,0280
	Ocena badacza	22,3	13,9	0,61 (0,47; 0,79), p = 0,0001

Analiza OS	NIR+AAP		PBO+AAP		HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i> i CSR)					
BRCA1/2	NO (22,60; NO [^])	27	NO (23,82; NO [^])	29	0,96 (0,57; 1,63), p = 0,88
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–	–	–	–	0,675 (0,387; 1,178) [^]
HRR+ (<i>Chi 2022</i>)	NO (NO; NO [^])	55	NO (23,82; NO [^])	59	0,94 (0,65; 1,36), p = 0,733
▪ Analiza metodą IPCW	–	–	–	–	0,699 (0,468; 1,043) [^]
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–	–	–	–	0,767 (0,525; 1,119), p = 0,1682
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i> i CSR)					
BRCA1/2	29,3 (27,70; NO [^])	43	28,6 (23,82; 32,95 [^])	49	0,88 (0,58; 1,34), p = 0,5505
▪ Analiza metodą IPCW	–	–	–	–	0,54 (0,33; 0,90), p = 0,0181[^]
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–	–	–	–	0,68 (0,45; 1,05), p = 0,0793
HRR+	29,3 (27,70; NO [^])	90	32,2 (24,87; NO [^])	89	1,01 (0,75; 1,36), p = 0,9480
▪ Analiza metodą IPCW	–	–	–	–	0,70 (0,49; 0,99), p = 0,0414
▪ Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	–	–	–	–	0,82 (0,60; 1,10), p = 0,1821
Analiza końcowa, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b</i> , <i>Chi 2023c</i>)					
BRCA1/2	30,4 (bd.)	–	28,6 (bd.)	–	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828
Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna	–	–	–	–	0,66 (0,46; 0,95), p = 0,02

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

Analiza TSP	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO (20,53; NO [^])	19,8 (17,54; NO [^])	0,68 (0,42; 1,11), p = 0,1224
HRR+	NO (NO; NO [^])	NO (20,70; NO [^])	0,69 (0,47; 0,99), p = 0,0444
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
BRCA1/2	NO (NO; NO [^])	23,6 (17,91; 30,62 [^])	0,54 (0,35; 0,85), p = 0,0071
HRR+	NO (NO; NO [^])	30,6 (23,56; NO [^])	0,60 (0,42; 0,84), p = 0,0029
Analiza końcowa, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b</i> , <i>Chi 2023c</i>)			
BRCA1/2	bd.	bd.	0,562 (0,371; 0,849), p = 0,0056
Analiza TCC	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO (22,60; NO [^])	26,0 (20,73; NO [^])	0,58 (0,33; 1,01), p = 0,05
HRR+	NO (24,94; NO [^])	26,0 (21,19; NO [^])	0,59 (0,39; 0,89), p = 0,0108
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
BRCA1/2	NO (NO; NO [^])	27,3 (20,73; NO [^])	0,56 (0,35; 0,90), p = 0,0152
HRR+	NO (NO; NO [^])	NO (24,80; NO [^])	0,67 (0,47; 0,94), p = 0,0206
Analiza końcowa, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b</i> , <i>Chi 2023c</i>)			
BRCA1/2	bd.	bd.	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192
Analiza TPSA	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (<i>Chi 2023</i>)			
BRCA1/2	NO	9,2	0,46 (0,30; 0,69), p < 0,001
HRR+	18,5	9,3	0,57 (0,43; 0,76), p < 0,001
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
BRCA1/2	18,4	9,2	0,48 (0,33; 0,70), p < 0,0001
HRR+	18,37 [^]	9,33 [^]	0,602 (0,462; 0,785), p = 0,0002[^]

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

Analiza odpowiedzi na leczenie IA1	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
BRCA1/2				
ORR	29/56 (51,8%)	15/48 (31,3%)	1,66 (1,02; 2,70) p = 0,0433	0,21 (0,02; 0,39) NNT = 5 (3; 50) p = 0,0298
			p = 0,035^	
CR	10/56 (17,9%)	7/48 (14,6%)	1,22 (0,51; 2,97) p = 0,6540	0,03 (-0,11; 0,17) p = 0,6503
PR	19/56 (33,9%)	8/48 (16,7%)	2,04 (0,98; 4,23) p = 0,0565	0,17 (0,01; 0,34) p = 0,0377
HRR+				
ORR	55/92 (59,7%)	23/82 (28,1%)	2,13 (1,45; 3,13) p = 0,0001	0,32 (0,18; 0,46) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
CR	20/92 (21,7%)	9/82 (11,0%)	1,98 (0,96; 4,10) p = 0,0658	0,11 (0,00; 0,22) p = 0,0510
PR	35/92 (38,0%)	14/82 (17,1%)	2,23 (1,29; 3,84) p = 0,0039	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0014
Analiza odpowiedzi na leczenie IA2	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
BRCA1/2				
ORR	28/56 (50,0%)	15/48 (31,3%)	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474
Analiza PFS2	NIR+AAP Mediana [mies.]	PBO+AAP Mediana [mies.]	HR (95% CI)	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (CSR IA1)				
HRR+	NO^	NO^	0,990 (0,698; 1,403), p=0,9541^	
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (CSR IA2)				
BRCA1/2	28,71^	23,95^	0,785 (0,528; 1,166), p = 0,2293^	
HRR+	28,94^	27,86^	0,964 (0,723; 1,285), p = 0,8018^	
Analiza czasu do progresji bólu wg BPI-SF	NIR+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+AAP Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (CSR)				

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], HRR+	NO (20,24; NO) [^]	NO (18,46; NO) [^]	0,871 (0,614; 1,237), p = 0,4396 [^]
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i> , CSR)			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	NO (NO; NO) [^]	22,1 (16,59; NO) [^]	0,70 (0,44; 1,12), p = 0,1338
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], HRR+	NO (24,90; NO) [^]	NO (18,60; NO) [^]	0,894 (0,647; 1,236), p = 0,4981 [^]
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	NO (NO; NO) [^]	NO (19,81; NO) [^]	0,67 (0,40; 1,12), p = 0,1275
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], HRR+	bd.	bd.	bd.
Analiza końcowa, Odcięcie danych: 15.05.2023 (<i>Chi 2023b</i>)			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	bd.	bd.	0,81 (0,52; 1,25)
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	bd.	bd.	0,77 (0,48; 1,23)
Analiza czasu do pogorszenia wg FACT-P	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana, 95% CI [miesiące]	Mediana (95% CI) [miesiące]	
IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (CSR)			
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), HRR+	5,52 (3,71; 7;39) [^]	7,43 (4,63; 11,07) [^]	1,14 (0,89; 1,47) [^]
IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (<i>Chi 2023a</i>)			
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), BRCA1/2	5,5 (2,9, 7,5)	6,1 (3,8, 11,1)	1,07 (0,76; 1,50), p = 0,7144
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), HRR+	5,52 (3,71, 7,39) [^]	7,43 (4,67, 11,07) [^]	1,115 (0,872; 1,427), p = 0,3860 [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z CSR.

Analiza bezpieczeństwa

Kategoria AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)
TEAEs ogółem	211/212 (99,5%)	203/211 (96,2%)
TEAEs związane z leczeniem	165/212 (77,8%)	121/211 (57,3%)
AEs ≥ 3 stopnia	153/212 (72,2%)	104/211 (49,3%)
SAEs	93/212 (43,9%)	61/211 (28,9%)
AEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia NIR/PBO	104/212 (49,1%)	58/211 (27,5%)
AEs prowadzące do redukcji dawki NIR/PBO	43/212 (20,3%)	8/211 (3,8%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia NIR/PBO	32/212 (15,1%)	12/211 (5,7%)

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

Zgony w trakcie leczenia (w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku)	29/212 (13,7%)	23/211 (10,9%)
– Zgony z powodu AEs	19/212 (9,0%)	9/211 (4,3%)
TEAEs bez względu na stopień nasilenia		
Niedokrwistość	106/212 (50,0%)	48/211 (22,7%)
Nadciśnienie	70/212 (33,0%)	47/211 (22,3%)
Zaparcia	70/212 (33,0%)	33/211 (15,6%)
Zmęczenie	63/212 (29,7%)	40/211 (19,0%)
Nudności	52/212 (24,5%)	31/211 (14,7%)
Małopłytkowość	49/212 (23,1%)	20/211 (9,5%)
Duszność	38/212 (17,9%)	14/211 (6,6%)
Bóle pleców	36/212 (17,0%)	47/211 (22,3%)
Astenia	35/212 (16,5%)	21/211 (10,0%)
Spadek apetytu	33/212 (15,6%)	15/211 (7,1%)
Bóle stawów	32/212 (15,1%)	23/211 (10,9%)
Neutropenia	32/212 (15,1%)	15/211 (7,1%)
Wymioty	31/212 (14,6%)	16/212 (7,6%)
Hipokaliemia	29/212 (13,7%)	21/212 (10,0%)
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	27/212 (12,7%)	13/211 (6,2%)
Hiperglikemia	25/212 (11,8%)	18/211 (8,5%)
Bezsennać	24/212 (11,3%)	8/211 (3,8%)
Ból kości	23/212 (10,8%)	24/211 (11,4%)
Podwyższona aktywność ALP we krwi	23/212 (10,8%)	16/211(7,6%)
Leukopenia	23/212 (10,8%)	5/211 (2,4%)
Zakażenie układu moczowego	22/212 (10,4%)	18/211 (8,5%)
Spadek masy ciała	22/212 (10,4%)	7/211 (3,3%)
Limfopenia	22/212 (10,4%)	4/211 (1,9%)
Upadek	16/212 (7,5%)	29/211 (13,7%)
Podwyższona aktywność ALT	11/212 (5,2%)	22/211 (10,4%)
AEs o nasileniu 3-4 stopnia		
Niedokrwistość	64/212 (30,2%)	18/211(8,5%)
Nadciśnienie	33/212 (15,6%)	26/211 (12,3%)
Zaparcia	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)
Zmęczenie	8/212 (3,8%)	11/211 (5,2%)
Nudności	1/212 (0,5%)	1/211 (0,5%)

MAGNITUDE (publikacje *Chi 2023* i *Chi 2023a*, doniesienia konferencyjne *Chi 2022*, *Chi 2023b* i *Chi 2023c* oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2, NCT03748641, EudraCT: 2017-003364-12)

Małopłytkowość	16/212 (7,5%)	5/211 (2,4%)
Duszność	5/212 (2,4%)	4/211 (1,9%)
Bóle pleców	6/212 (2,8%)	2/211 (0,9%)
Astenia	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)
Spadek apetytu	2/212 (0,9%)	1/211 (0,5%)
Bóle stawów	1/212 (0,5%)	2/211 (0,9%)
Neutropenia	14/212 (6,6%)	5/211 (2,4%)
Wymioty	2/212 (0,9%)	2/211 (0,9%)
Hipokaliemia	8/212 (3,8%)	7/211 (3,3%)
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)
Hiperglikemia	7/212 (3,3%)	2/211 (0,9%)
Bezsenna	0/212 (0,0%)	0/211 (0,0%)
Ból kości	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)
Podwyższona aktywność ALP we krwi	12/212 (5,7%)	5/211 (2,4%)
Leukopenia	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)
Zakażenie układu moczowego	7/212 (3,3%)	4/211 (1,9%)
Spadek masy ciała	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)
Limfopenia	9/212 (4,2%)	2/211 (0,9%)
Upadek (<i>fall</i>)	2/212 (0,9%)	6/211 (2,8%)
Podwyższona aktywność ALT	0/212 (0,0%)	10/211 (4,7%)

Uwagi

- Badanie składało się z 5 faz: wstępnej selekcji, skryningu, leczenia, obserwacji oraz przedłużonej obserwacji.
- Do badania włączono dwie różne kohorty pacjentów: kohortę 1, która stanowili pacjenci z obecnością mutacji genu HRR [jest to kohorta uwzględniona w niniejszym raporcie] oraz kohortę 2, którą stanowili pacjenci bez mutacji genu HRR [kohorta nie stanowiąca populacji docelowej raportu, w związku z czym nie prezentowano dla niej wyników w niniejszym raporcie].
- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, w sposób zaślepiony za pomocą IWRS i permutacji blokowej; czynniki stratyfikacji: wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR] – enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie), stosowanie AAP (tak vs nie). Dla kohorty 1 zastosowano także stratyfikację ze względu na status określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR).
- Zaślepienie: podwójne. W badaniu wprowadzono zaślepienie badaczy oraz pacjentów. Indywidualnie przypisany pacjentowi w czasie randomizacji numer identyfikacyjny nie został udostępniony badaczowi do czasu zakończenia badania. Możliwość zniesienia zaślepienia istniała w przypadku nagłych sytuacji.
- Protokół badania przewidywał możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy placebo na leczenie NIR + APP – *cross-over* był dopuszczalny przy spełnieniu określonych wymagań: wymagano, by chorzy dostarczyli pisemną zgodę, charakteryzowali się prawidłową funkcją narządów, ECOG 0-1.
- Wyniki pochodzą z publikacji *Chi 2023*, doniesienia konferencyjnego *Chi 2022*, przedstawiających dane dla daty odcięcia danych 08.10.2021 (pierwsza analiza *interim* IA1), a także publikacji *Chi 2023a* przedstawiającej dane z drugiego odcięcia danych 17.06.2022 (druga analiza *interim* IA2) oraz z doniesienia konferencyjnego *Chi 2023b* z danymi z odcięcia danych 15.05.2023 (analiza końcowa); dodatkowo korzystano z danych przedstawionych w raporcie z badania klinicznego (CSR)
- W niniejszej tabeli zaprezentowano głównie wyniki dla podgrupy BRCA1/2 jako docelowej dla niniejszego raportu

15.10.2COU-AA-302

Tabela 237. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania COU-AA-302.

COU-AA-302 (publikacje <i>Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 Teplý 2019, NCT00887198</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	151 (12 krajów w Europie, USA, Kanadzie i Australii)	Sponsor	<i>Ortho Biotech Oncology Research and Development, a unit of Cougar Biotechnology (now Janssen Research and Development)</i>
Maksymalny okres obserwacji	mediana 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8) dla DCO: 31 marca 2014 r.		
Oszacowanie wielkości próby	przy założeniu poziomu istotności $p = 0,01$, aby uzyskać HR wynoszące 0,67 dla analizy rPFS potrzeba 378 zdarzeń progresji; analogicznie, dla oceny OS oszacowano, że potrzeba 773 zdarzeń, by wykryć z 85% mocą statystyczną HR rzędu 0,80 przy poziomie istotności $p = 0,04$ – w związku z powyższymi założeniami, zaplanowano uwzględnienie w badaniu około 1000 chorych		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$; zaplanowano trzy analizy <i>interim</i> dla oceny OS (pierwszą po wystąpieniu 116 zgonów z 773 [15%], drugą po wystąpieniu 311 zgonów [40%] i trzecią po wystąpieniu 425 zgonów [55%]); HR szacowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ▪ rPFS: czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej, zdefiniowanej jako progresja choroby tkanek miękkich według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (zmiana docelowa $\geq 2,0$ cm; odpowiedź całkowita oznaczała zniknięcie wszystkich zmian docelowych; odpowiedź częściowa polegała na zmniejszeniu o $\geq 30\%$ sumy największej średnicy zmian docelowych, przyjmując jako punkt odniesienia wyjściową sumę największych średnic; stabilna choroba nie była ani wystarczającym zmniejszeniem, aby kwalifikować się do częściowej odpowiedzi, ani wystarczającym wzrostem, aby zakwalifikować się do progresji choroby, biorąc jako punkt odniesienia wyjściową sumę największych średnic; progresją chorobą był wzrost o $\geq 20\%$ sumy największych średnic docelowych zmian, biorąc za punkt odniesienia najmniejszą największą średnicę odnotowaną od rozpoczęcia leczenia lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany lub progresję widoczną na skanach kości z ≥ 2 nowymi zmianami niezgodnych z zaostrzeniem nowotworu (<i>tumour flare</i>), potwierdzonych w drugim badaniu po ≥ 6 tygodniach, które wykazuje ≥ 1 dodatkową nową zmianę) ▪ TCC: czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego ▪ TPSA: czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2 ▪ ORR: odsetek pacjentów z chorobą mierzalną, uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR), wg kryteriów RECIST 1.1; brak informacji czy ocena centralna czy lokalna, jednak punkt odcięcia danych wskazuje na ocenę centralną ▪ czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3 (TTD, <i>time to deterioration in worst pain intensity</i>) – czas od randomizacji do progresji bólu: średni wzrost nasilenia bólu o $\geq 30\%$ od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3 (klinicznie istotna zmiana), bez zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych podczas 2 kolejnych ocen, lub zwiększenie zużycia leków przeciwbólowych o $\geq 30\%$ ▪ ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza ▪ czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 9 (<i>time to pain interference progression</i>) – czas od randomizacji do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: wzrost o $\frac{1}{2}$ ($\geq 50\%$) wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje, na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF ▪ ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na 		

COU-AA-302 (publikacje *Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 | Teply 2019, NCT00887198*)

- pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza
- czas do pogorszenia (TTD, *time to deterioration*) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score – na pogorszenie wskazuje zmniejszanie się wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P o 10 punktów oraz zmianę o 2 punkty oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale)
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

AAP vs PBO+P

Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w białych, owalnych tabletkach) p.o. raz dziennie na godzinę przed lub dwie godziny po posiłku

Prednizon/Prednizolon (w regionach, gdzie nie było dostępny prednizon) (**P**): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.

Placebo (PBO): (4 tabletki dopasowane, wielkością, kształtem i kolorem do ocenianego leku) 1 × dziennie przynajmniej na 1 godzinę przed i 2 godziny po posiłku

Modyfikacje leczenia: Wszyscy pacjenci otrzymujący przed włączeniem do badania glikokortykosteroidy inne niż prednizon/prednizolon musieli zmienić leczenie na prednizon/prednizolon w dawce 5 mg 2 × dziennie przed 1 dniem 1 cyklu. Nie wymagano by prednizon/prednizolon był przyjmowany w tym samym czasie co oceniane leczenie (octan abirateronu lub placebo). Dawka prednizonu/prednizolonu mogła być zmniejszana, jeśli było to wskazane klinicznie. Dawka prednizonu/prednizolonu pozostawała niezmienną, jeśli dokonywano zmiany dawkowania ocenianego leczenia (octan abirateronu lub placebo). W przypadku pominięcia dawki prednizonu/prednizolonu należy ją pominąć. Podanie prednizonu/prednizolonu nie podlegało zaślepieniu.

Każdy cykl leczenia trwał 28 kolejnych dni. Nie dopuszczano zmiany interwencji (*cross-over*) – do momentu wyników II analizy *interim* [opis poniżej].

Towarzyszące: w przypadku pacjentów, którzy nie przeszli orchiektomii, równoczesne leczenie analogiem LHRH było obowiązkowe i musiało być rejestrowane

Dozwolone: informacje odnośnie stosowanego dodatkowo leczenia (w okresie skryningu i podczas badania), zarówno wydawanego na receptę jak i OTC wraz z powodem ich przyjmowania oraz informacje o paleniu tytoniu i piciu alkoholu zapisywano w kartach obserwacji klinicznej; stosowanie leczenia wspomagającego było dopuszczalne, jeśli było stosowane zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi; leki wspomagające: agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w celu utrzymania stężenia testosteronu <50 ng/dl (<2,0 nM); konwencjonalnej suplementacji multiwitaminami, selenem i suplementami sojowymi; dodatkowego podania glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo tzw. „*stress dose*” jeśli było to wskazane klinicznie w związku z zagrożeniem życia (w takich przypadkach użycie steroidów zostanie udokumentowane jako leczenie towarzyszące); stosowanie bisfosfonianów jedynie u pacjentów, którzy rozpoczęli taką terapię przed 1 dniem badania; transfuzji i podania hematopoetycznych czynników wzrostu zgodnie z wytycznymi praktyki instytucjonalnej

Zabronione: zabroniony był jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek lub wyrób medyczny; jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, w tym leków cytotoksycznych, leczenia hormonalnego (z wyjątkiem agonistów LHRH) lub immunoterapii; nowo rozpoczynana terapia bisfosfonianami; zabronione było stosowanie następujących leków: inhibitorów 5- α -reduktazy; chemioterapii; immunoterapii; bikalutamidu, nilutamidu, flutamidu; leczenia systemowego ketokonazolem (lub innymi lekami azolowymi tj. flukonazol i itrakonazol); dietylostylbestrolu, PC-SPS i innych preparatów np. wyciągu z palmy sabałowej ze względu na potencjalny endokrynnny wpływ na komórki raka gruczołu krokowego; radionuklidów tj. stront Sr89 lub samar Sm153; spironolaktonu; digoksyny, digitoksyny lub innych leków uzyskiwanych z naparstnicy; octanu cyproteronu; octanu fludrokortyzonu

Populacja

Kryteria włączenia/wykluczenia

- wiek ≥ 18 lat
- status ECOG 0-1
- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub przerzutami stwierdzonymi w miejscach innych niż wątroba lub przerzuty w ramach oceny z użyciem TK/MRI – jeśli jedynym dowodem są przerzuty do węzłów chłonnych, muszą mieć one średnicę ≥ 2 cm) rak gruczołu krokowego, bez zróżnicowania drobnokomórkowego
- progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresja radiograficzna (w tkance miękkiej lub kościach), bez objawów (punktacja BPI-SF :0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3)
- kastracyjne stężenie testosteronu <50 ng/dl (<1,7 nmol/l) przy trwającej terapii deprywacja

COU-AA-302 (publikacje *Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 | Teplý 2019, NCT00887198*)

- androgenów (farmakologicznej lub chirurgicznej)
- brak przerzutów do mózgu, a także przerzutów trzewnych i do wątroby
- oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy
- wcześniejsza terapia antyandrogenowa (po zaprzestaniu której następowała progresja choroby)
- chorzy, którzy otrzymywali skojarzoną blokadę androgenową z antyandrogenami musieli się charakteryzować wystąpieniem progresji PSA po zakończeniu leczenia antyandrogenem (≥ 4 tyg. od ostatniego podania flutamidu lub ≥ 6 tyg. od ostatniego badania bikalutamidu lub nilutamidu)
- kiedy pacjent był leczony GnRH, a nie przeszedł orchiektomii, to terapia ta powinna zostać rozpoczęta na ≥ 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu i musi być kontynuowana przez cały okres trwania badania
- brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w bólu nowotworowym, w tym kodeiny i dekspropoksyfenu, aktualnie bądź w dowolnym momencie w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu
- brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej lub terapii biologicznej w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego
- brak radioterapii w leczeniu guza pierwotnego w ciągu 6 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu
- brak radioterapii lub terapii radionuklidami w leczeniu choroby przerzutowej
- brak stosowania terapii ketokonazolem przez okres dłuższy niż 7 dni
- brak leczenia ogólnoustrojowego lekiem z grupy azoli (np. flukonazol, itrakonazol) w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu
- brak terapii flutamidem w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu (u pacjentów, u których stężenie PSA nie zmniejszyło się przez ≥ 3 miesiące w odpowiedzi na antyandrogen podawany jako ≥ 2 linia leczenia okres wymywania wynosi 2 tyg.)
- brak stosowania leku w fazie badań w ciągu 30 dni przed 1 dniem 1 cyklu
- odpowiednie wartości hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, niezależnie od zastosowania przetoczenia krwi, liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$, stężenie albuminy ≥ 3 g/dl, stężenie kreatyniny $< 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, stężenie potasu $\geq 3,5$ nmol/l, stężenie bilirubiny $< 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem chorych z udokumentowanym zespołem Gilberta), AST lub ALT $< 2,5 \times \text{GGN}$
- brak aktywnego zakażenia lub innego stanu, który byłby przeciwwskazaniem do stosowania prednizonu/prednizolonu
- brak choroby wymagającej terapii kortykosteroidem w dawce większej niż odpowiednik 5 mg prednizonu/prednizolonu dwa razy dziennie
- brak niekontrolowanego nadciśnienia (skurczowe ≥ 160 mmHg i rozkurczowe ≥ 95 mmHg) – dopuszczano chorych z nadciśnieniem w wywiadzie, jeśli ich ciśnienie tętnicze jest kontrolowane za pomocą leków
- brak aktywnego lub objawowego wirusowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby
- brak nieprawidłowej czynności przysadki lub nadnerczy, klinicznie istotnej choroby serca w postaci zawału mięśnia sercowego lub tętniczego zdarzenia zakrzepowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkiej lub niestabilnej dławicy piersiowej bądź choroby serca klasy II-IV wg NYHA lub wyrzutowej frakcji serca $< 50\%$ pomiaru podstawowego, a także brak migotania przedsionków i innych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia
- brak innego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, z 30% prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 24 miesięcy
- jakikolwiek stan, który w ocenie badaczy wykluczałby pacjenta z udziału w badaniu

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1-2	kości	tkanki miękkie i węzły chłonne
AAP, N=546	71,0 (44-95)	402 (74,9%)	131 (25,1%)	452/544 (83%)	267/544 (49%)
PBO+P, N=542	70,0 (44-90)	403 (75,5%)	131 (24,5%)	432/542 (80%)	271/542 (50%)
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g}/\text{l}$] (zakres)	
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne		
AAP, N=546	544/544 (100%)	283/544 (52%)	256/544 (47%)	42,01 (0,04-3927,4)	
PBO+P, N=542	542/542 (100%)	303/542 (56%)	244/542 (45%)	37,74 (0,7-6606,4)	

COU-AA-302 (publikacje *Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 | Teplý 2019, NCT00887198*)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuowanie leczenia (DCO: 26.09.2012)
			ogółem	AEs	PD	Inne	
AAP	546	542 (99,3%)	417 (77%)	43 (8%)	309 (57,0%)	27 (5%)	125 (23,1%)
PBO+P	542	540 (99,6%)	481 (89%)	32 (6%)	367 (68,0%)	275 (5%)	59 (10,9%)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA

Analiza skuteczności

OS:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana OS	PBO+P, mediana OS	HR (95% CI)
<i>Ryan 2015</i>	IA1 (08.10.2011)	bd.	bd.	1,08 (0,73; 1,61); p = 0,69
<i>Morris 2015</i>	12.2011	NO	27,2	0,75 (0,61; 0,93); p = 0,0097
<i>Ryan 2015</i>	IA2 (17.06.2012)	bd.	bd.	0,75 (0,61; 0,93); p = 0,0097
<i>Rathkopf 2014, Ryan 2015</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	35,3	30,1	0,79 (0,66; 0,95); p = 0,015
<i>Ryan 2015</i>	31.03.2014, FU 49,2 mies. (IQR: 47,0; 51,8)	34,7 (95% CI: 32,7; 36,8)	30,3 (95% CI: 28,7; 33,3)	0,81 (0,70; 0,93); p = 0,0033

rPFS – ocena lokalna:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana rPFS	PBO+P, mediana rPFS	HR (95% CI)
<i>Morris 2015</i>	IA1, 20.12.2010, FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	13,7	8,3	0,49 (0,41; 0,6); p < 0,001
<i>Ryan 2013, Morris 2015</i>	IA2, 20.12.2011	16,5	8,3	0,53 (0,45; 0,62); p < 0,001
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	16,5	8,2	0,52 (0,45; 0,61); p < 0,0001

rPFS – ocena centralna:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana rPFS	PBO+P, mediana rPFS	HR (95% CI)
<i>Ryan 2013, Morris 2015</i>	IA1 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	NO	8,3	0,43 (0,35; 0,52); p < 0,001

TCC:

COU-AA-302 (publikacje *Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 | Teplý 2019, NCT00887198*)

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana TCC	PBO+P, mediana TCC	HR (95% CI)
<i>Ryan 2013</i>	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	25,2	16,8	0,58 (0,49; 0,69); p < 0,001
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	26,5	16,8	0,61 (0,51; 0,72); p < 0,0001

TPSA:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana TPSA	PBO+P, mediana TPSA	HR (95% CI)
<i>Ryan 2013</i>	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	11,1	5,6	0,49 (0,42; 0,57); p < 0,001
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	11,1	5,6	0,50 (0,43; 0,58); p < 0,0001

ORR:

Publikacja	DCO, FU	AAP, n1/N1	PBO+P, n2/N2	p
<i>Ryan 2013</i>	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	36/546	16/542	<0,001

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3):

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana	PBO+P, mediana	HR (95% CI)
<i>Basch 2013</i>	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	26,7 (95% CI: 19,4; NO)	19,4 (95% CI: 16,6; NO)	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,109
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	25,8	20,3	0,85 (0,69; 1,04); p = 0,1

Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9):

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana	PBO+P, mediana	HR (95% CI)
<i>Basch 2013</i>	IA2 (20.12.2010), FU 22,2 mies. (IQR: 20,2; 24,8)	10,3 (95% CI: 9,3; 13,0)	7,4 (95% CI: 6,4; 8,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	10,3	7,4	0,80 (0,68; 0,93); p = 0,005

Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana	PBO+P, mediana	HR (95% CI)
<i>Rathkopf 2014</i>	IA3 (22.05.2012), FU 27,1 mies.	12,7 (95% CI: 11,1; 14,0)	8,3 (95% CI: 7,4; 10,6)	0,79 (0,67; 0,93); p = 0,005

Analiza bezpieczeństwa

AEs	Źródło danych	AAP			PBO+P		
		n	N	%	n	N	%
AEs ogółem	<i>Ryan 2015</i>	541	542	99,8%	524	540	97,0%

COU-AA-302 (publikacje Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014 | Teply 2019, NCT00887198)

SAEs	208	542	38,4%	148	540	27,4%
zakończenie leczenia z powodu AEs	69	542	12,7%	52	540	9,6%
zgony z powodu AEs	24	542	4,4%	15	540	2,8%
nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)	129	542	23,8%	74	540	13,7%
nadciśnienie ≥ 3 stopnia	25	542	4,6%	17	540	3,1%
hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	101	542	18,6%	69	540	12,8%
podwyższona aktywność ALT (3/4 stopnia nasilenia)	32	542	5,9%	4	540	0,7%

Uwagi

- randomizacja do grup w stosunku 1:1 do grup PBO+AAP vs PBO+P z wykorzystaniem IVRS/IWRS i bloków permutacyjnych; czynniki stratyfikacji: wyjściowa punktacja ECOG (0 vs 1)
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)
- w ramach tej drugiej analizy *interim* z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w lutym 2012 r. zniesiono zaślepienie, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na AAP

15.10.3 COU-AA-302 Asia

Tabela 238. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania COU-AA-302 Asia.

COU-AA-302 Asia (publikacja Ye 2017, NCT01591122)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	42 (Chiny, Tajlandia, Malezja i Rosja)	Sponsor	Janssen Research & Development, LLC
Maksymalny okres obserwacji	mediana 3,9 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej i przy przyjęciu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia różnicy między medianą TPSA wynoszącą 4 miesiące w grupie placebo i 6,5 miesiąca w grupie ENZ (HR = 0,62) oraz założeniu, że w okresie ponad 14,5 miesiąca co miesiąc będzie włączonych 20 pacjentów i obserwacji około 2 miesiące po ostatniej rekrutacji pacjentów, całkowitą wielkość próby oszacowano na około 290 chorych		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$; punkty typu czas do zdarzenia oceniano z użyciem metody Kaplan-Meiera; ponad to wykorzystywano test χ^2 oraz test dokładny Fishera; zaplanowano analizę <i>interim</i> po wystąpieniu około 50% zdarzeń TPSA (91 ze 181)		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TCC: czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (docetakselem) z powodu raka gruczołu krokowego ▪ TPSA: czas od randomizacji do progresji PSA wg kryteriów PCWG2 		

COU-AA-302 Asia (publikacja Ye 2017, NCT01591122)

- ORR: odsetek pacjentów z chorobą mierzalną, uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR), wg kryteriów RECIST 1.1; brak informacji czy ocena centralna czy lokalna, jednak punkt odcięcia danych wskazuje na ocenę centralną
- Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza; czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3 (TTD, *time to deterioration in worst pain intensity*) – czas od randomizacji do progresji bólu: średni wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 punkty od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3, czyli największa intensywność bólu, utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach wykonanych w odstępie ≥ 3 tygodni
- Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza; czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 9 (*time to pain interference progression*) – czas od randomizacji do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: wzrost o $\frac{1}{2}$ ($\geq 50\%$) wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje, na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory**AAP vs PBO+P**

Octan abirateronu (AA): 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie

Prednizon (P): 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie p.o.

Placebo (PBO): o wyglądzie identycznym do AA

Czas leczenia: do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności

Modyfikacje leczenia: dopuszczono do dwóch redukcji dawki dla analizowanej interwencji i jedną w przypadku prednizonu (dawka minimalna 5 mg dziennie)

Towarzyszące: terapię agonistami GnRH kontynuowano przez cały okres badania

COU-AA-302 Asia (publikacja Ye 2017, NCT01591122)

Populacja

- Kryteria włączenia/wyłączenia**
- wiek ≥ 18 lat
 - status ECOG 0-1
 - potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego
 - progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) lub progresja radiograficzna (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST), bez objawów (punktacja BPI-SF :0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3)
 - kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) przy trwającym leczeniu farmakologicznym lub chirurgicznym
 - brak przerzutów do mózgu
 - brak wcześniejszego leczenia mCRPC chemioterapią cytotoksyczną (docetaksel), terapią biologiczną, radioterapią (z wyjątkiem leczenia guza pierwotnego, w ciągu 6 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu) lub terapiami radionuklidami bądź terapią opiatami przeciwbólowymi z powodu bólu związanego z chorobą nowotworową, ketokanazolem w raku prostaty (> 7 dni), flutamidem lub lekami azolowymi (w ciągu 4 tyg. przed 1 dniem 1 cyklu) bądź niesteroidowymi antyandrogenami
 - pacjenci, u których stężenie PSA nie spadło w ciągu > 3 miesięcy w odpowiedzi na ≥ 2 linię leczenia antyandrogenami, wymagali 2-tyg. okresu wymywania przed 1 dniem 1 cyklu
 - brak terapii dodatkowych w postaci inhibitorów 5 α -reduktazy, ketokonazolu, dietylostilbestrolu, PC-SPES (ziołowa mieszanka) i innych terapii, które miałyby wpływ endokrynologiczny na raka prostaty, radiofarmaceutyków, takich jak stront (89Sr) lub samar (153Sm), spironolaktonu, fludrokortyzonu, digoksyny, soku z granatów lub suplementów, indolo-3-karbinolu, oleju lnianego, pluskwicy graniastej i antyandrogenów zarówno niesteroidowych (bikalutamid, flutamid, nilutamid), jak i steroidowych (octan megestrolu), octanu cyproteronu i tradycyjnych chińskich leków ze wskazaniami przeciwnowotworowymi
 - odpowiednie laboratoryjne parametry hematologiczne i biochemiczne, w tym ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN
 - brak ciężkiej lub niekontrolowanej współwystępującej nienowotworowej choroby (w tym aktywnego i niekontrolowanego zakażenia), niekontrolowanego nadciśnienia, aktywnego lub objawowego wirusowego zapalenia wątroby lub przewlekłej choroby wątroby, dysfunkcji przysadki lub nadnerczy, klinicznie istotnej choroby serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry z prawdopodobieństwem nawrotu $> 30\%$ w ciągu 12 miesięcy)

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1-2	kości	tkanki miękkie i węzły chłonne
AAP, N=157	69,70 (8,72)	80 (51%)	77 (49%)	147 (94%)	42 (27%)
PBO+P, N=156	70,80 (8,64)	81 (52%)	75 (48%)	148 (95%)	34 (22%)
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (zakres)	
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne		
AAP, N=157	bd.	bd.	bd.	48,57 (0,37-12633,69)	
PBO+P, N=156	bd.	bd.	bd.	55,73 (2,37-2850,24)	

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przebieg chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuacja leczenia w monecie DCO
			ogółem	AEs	PD	Inne	
AAP	157	157 (100%)	19 (12,1%)	5 (3,2%)	12 (7,6%)	1 (0,6%)	138 (87,9%)
PBO+P	156	156 (100%)	44 (28,2%)	3 (1,9%)	23 (15,4%)	4 (2,6%)	112 (71,8%*)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA

COU-AA-302 Asia (publikacja Ye 2017, NCT01591122)

Analiza skuteczności

TCC:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana TCC	PBO+P, mediana TCC	HR (95% CI)
Ye 2017	18.03.2013, FU 3,9 mies.	NO (zakres: 1,0+ do 11,1+)	NO (zakres: 0,7+ do 11,2+)	0,361 (0,032; 4,069); p = 0,3908

TPSA:

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana TPSA	PBO+P, mediana TPSA	HR (95% CI)
Ye 2017	18.03.2013, FU 3,9 mies.	NO	3,8	0,42 (0,27; 0,65); p < 0,0001

ORR:

Publikacja	DCO, FU	AAP, n1/N1	PBO+P, n2/N2	p
Ye 2017	18.03.2013, FU 3,9 mies.	8/35	2/42	0,0369

Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9):

Publikacja	DCO, FU	AAP, mediana	PBO+P, mediana	HR (95% CI)
Ye 2017	18.03.2013, FU 3,9 mies.	NO (8,35; NO)	7,79 (5,55; NO)	0,62 (0,384; 1,000); p = 0,0481

Analiza bezpieczeństwa

AEs	Źródło danych	AAP			PBO+P		
		n	N	%	n	N	%
AEs ogółem	Ye 2017	103	157	65,6%	114	156	73,1%
SAEs		6	157	3,8%	11	156	7,1%
zakończenie leczenia z powodu AEs		5	157	3,2%	8	156	5,1%
zgony z powodu AEs		4	157	2,5%	6	156	3,8%
nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)		23	157	14,6%	22	156	14,1%
niedokrwistość (bez względu na stopień nasilenia)		7	157	4,5%	9	156	5,8%
hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)		12	157	7,6%	7	156	4,5%
zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)		8	157	5,1%	3	156	1,9%
zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)		8	157	5,1%	5	156	3,2%

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup AAP vs PBO+P, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji

COU-AA-302 Asia (publikacja Ye 2017, NCT01591122)

- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)
- po wykonanej analizie *interim* dla progresji PSA niezależny komitet monitorujący dane zalecił zniesienie zaślepienia i chorzy z grupy PBO rozpoczęli terapię AAP

15.10.4HEAT

Tabela 239. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HEAT.

HEAT (publikacje Ternov 2019 i Ternov 2022, CTR: 2017-000099-27)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	1 (Dania)	Sponsor	Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte, Scandinavian Prostate Cancer Group research fund, Herlev and Gentofte internal research fund, 'Torben og Alice Frimodts' foundation i 'Christina Larsen og Dommer Ellen Larsen' Scholarship
Maksymalny okres obserwacji	12 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	wielkość próby oszacowano na 85 pacjentów w każdej z grupy (łącznie 170 chorych) w celu wykrycia różnicy między grupami na poziomie 3 punktów w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, zakładając 10% utratę chorych z badania, odchylenie standardowe wynoszące 6,55 w oparciu o dane z poprzednich badań oceniających zmęczenie u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty oraz poziom istotności 0,05 w teście dwustronnym i 80% moc statystyczną		
Analiza statystyczna	wykorzystano test-t, U Mann-Whitneya oraz test dokładny Fishera		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

ENZ vs AAP

Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień p.o. wieczorem

Octan abirateronu (AA): 1000 mg (w tabletkach) p.o. przyjmowany na godzinę przed lub dwie godziny po posiłku, wieczorem

Prednizon (P): 10 mg p.o. rano

Towarzyszące: chorzy, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej musieli stosować agonistów/antagonistów GnRH przez cały okres badania

HEAT (publikacje *Ternov 2019* i *Ternov 2022*, CTR: 2017-000099-27)

Populacja

Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-90 lat ▪ status ECOG 0-1 ▪ nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony przerzutowy (potwierdzone przerzuty do kości) rak gruczołu krokowego ▪ progresja choroby (biochemiczna lub obrazowa w oparciu o kryteria PCWG3) podczas stosowania terapii deprywacji androgenów (kastracyjne stężenie testosteronu $\leq 1,7$ nmol/l) ▪ brak przerzutów do mózgu oraz trzewnych i do wątroby lub płuc na obrazowaniu TK ▪ oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy ▪ brak wcześniejszej terapii lekami drugiej generacji, ukierunkowanymi na oś androgenów ▪ brak terapii docetakselem (wyjątek od tego stanowiło zastosowanie docetakselu w przerzutowym raku gruczołu krokowego bez wcześniejszej hormonoterapii, jeśli leczenie to zostało zakończone w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem i nie było dłuższe niż 6 cykli) ▪ brak terapii docetakselem u chorych bez wcześniejszego leczenia hormonalnego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem ▪ chorzy, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej musieli stosować agonistów/antagonistów GnRH przez cały okres badania ▪ brak trwającego leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów ▪ brak wcześniejszej terapii inhibitorami CYP17, ENZ i innymi antyandrogenami w fazie badań, a także Radem-233 ▪ odpowiednia czynność wątroby i nerek (kreatynina $< 1,5 \times$GGN, bilirubina całkowita $< 1,5 \times$GGN oraz AST lub ALT $\leq 2,5 \times$GGN) ▪ brak cukrzycy (stężenie hemoglobiny glikowanej ≤ 48 mmol/l), współwystępujących nowotworów złośliwych, napadów padaczkowych w wywiadzie i rozpoznanej niewydolności serca (klasy $> \text{II}$ wg NYHA) ▪ brak nadwrażliwości na wcześniejsze leczenie ENZ lub APP ▪ brak ciężkiej współwystępującej choroby, która mogłaby wpłynąć na wycofanie chorego z badania, a także udaru mózgu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania 	

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1	kości	tkanki miękkie i węzły chłonne
ENZ, N=84	75 (51-88)	58 (69%)	26 (31%)	75 (89%)	bd.
AAP, N=85	77 (54-87)	58 (68%)	27 (32%)	78 (92%)	bd.

Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (zakres)
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne	
ENZ, N=84	bd.	bd.	bd.	26,5 (0,6-468,0)
AAP, N=85	bd.	bd.	bd.	29,0 (0,1-1466,0)

Wyjściowe różnice między grupami Badacze nie określili czy wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuowanie leczenia w monecie DCO
			ogółem	AEs	PD	Inne	
ENZ	85	84 (98,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	84 (98,8%)
AAP	85	85 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	85 (100%)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA

Analiza bezpieczeństwa

HEAT (publikacje *Ternov 2019* i *Ternov 2022*, CTR: 2017-000099-27)

AEs	Źródło danych	ENZ			AAP		
		n	N	%	n	N	%
AEs ogółem		77	84	91,7%	77	85	90,6%
SAEs		7	84	8,3%	7	85	8,2%
AEs ≥ 3 stopnia		20	84	23,8%	19	85	22,4%
nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)		18	84	21,4%	8	85	9,4%
nadciśnienie ≥ 3 stopnia	<i>Ternov 2022</i>	7	84	8,3%	3	85	3,5%
hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)		3	84	3,6%	17	85	20,0%
zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)		35	84	41,7%	20	85	23,5%
zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)		5	84	6,0%	8	85	9,4%

Uwagi

- randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup **ENZ vs AAP** z użyciem REDCap i komputerowo generowanych list randomizacyjnych oraz przyjęciu 60 pacjentów w pierwszym bloku i 110 chorych w ostatnim; zaznaczono, że nie zastosowano stratyfikacji
- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)

15.10.5Khalaf 2019

Tabela 240. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Khalaf 2019*.*Khalaf 2019* (publikacje *Khalaf 2019* i *Khalaf 2019a*, NCT02125357)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie naprzemiennym		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	6 (Kanada i Kolumbia Brytyjska)	Sponsor	<i>Canadian Cancer Society Research Institute, Prostate Cancer Canada, Movember Foundation, Prostate Cancer Foundation, Terry Fox New Frontiers Program, BC Cancer Foundation, Jane and Aatos Erko Foundation, Janssen i Astellas</i>
Maksymalny okres obserwacji	mediana 30,7 mies. (IQR: 25,1; 36,2) dla DCO: 31 maja 2018 r.		
Oszacowanie wielkości próby	dla oceny pierwszego głównego punktu końcowego, czyli czasu do wtórnej progresji PSA, założono włączenie 100 pacjentów w każdej z grup i przeprowadzenie analizy <i>interim</i> po wystąpieniu 140 zdarzeń, co miało dać 70% moc statystyczną do wykrycia HR wynoszącego $\geq 1,519$ przy poziomie istotności 0,05 w teście dwustronnym; dla oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli odpowiedzi PSA na terapię stosowaną w drugiej linii leczenia, założono, że w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej do wykazania		

Khalaf 2019 (publikacje Khalaf 2019 i Khalaf 2019a, NCT02125357)

odpowiedzi na poziomie $\geq 30\%$ w którejkolwiek z grup przy założeniu błędów I i II rodzaju wynoszących 0,1 konieczne jest uwzględnienie co najmniej 39 pacjentów w każdej z grup

Analiza statystyczna przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$; wykorzystano metodę Kaplan-Meiera, test χ^2 Pearsona, jednoczynnikową regresję Coxa

Punkty końcowe analizowane w NMA

- PFS: czas od randomizacji do progresji w leczeniu pierwszego rzutu, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii do potwierdzonej progresji PSA, progresji radiologicznej (kryteria PCWG2), progresji klinicznej lub zgonu z powodu raka prostaty, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej
- TPSA: czas od randomizacji do progresji PSA – nie przedstawiono szczegółowych kryteriów
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory**ENZ vs AAP**

Octan abirateronu (AA): 1000 mg p.o. raz dziennie

Prednizon (P): 5 mg podawany 2 razy dziennie p.o.

Enzalutamid (ENZ): 160 mg raz dziennie p.o.

Czas leczenia: w przypadku AAP do wystąpienia potwierdzonej progresji PSA, radioterapii objawowych przerzutów do kości potwierdzonych, pojawienia się niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem czy wycofania zgody przez pacjenta, a w przypadku ENZ do pojawienia się objawowej lub klinicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem bądź wycofania zgody

Modyfikacje leczenia: w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, na podstawie decyzji badacza

Towarzyszące: w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH

Populacja**Kryteria włączenia/wykluczenia**

- wiek ≥ 18 lat
- status ECOG 0-2
- nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego
- przerzuty stwierdzone w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym i scyntygrafii kości
- progresja PSA (w oparciu o kryteria PCWG2) z kastracyjnym stężeniem testosteronu ($\leq 1,7$ nmol/l) w trakcie kastracji farmakologicznej lub po wcześniejszej obustronnej orchiektomii
- brak przerzutów do mózgu
- dopuszczono obecność przerzutów trzewnych i bólu wymagającego analgezji opioidowej
- oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy
- w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH
- dozwolona była terapia docetakselem w przypadku hormonowrażliwego schorzenia
- brak wcześniejszego stosowania inhibitorów CYP17A1 (np. abirateronu), enzalutamidu lub eksperymentalnej terapii androgenowej
- brak wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej
- odpowiednie hematologiczne parametry laboratoryjne, w tym liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny ≥ 80 g/l
- inne wartości dotyczące badań laboratoryjnych: klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, stężenie potasu w surowicy $\geq 1,5 \times GGN$, bilirubina całkowita $\geq 1,5 \times GGN$ oraz ALT i AST $\geq 5 \times GGN$
- brak aktywnej choroby zewnątrzoponowej, ciężkiej choroby współistniejącej i nowotworu złośliwego
- brak poważnej operacji w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia i zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających na wchłanianie
- brak przeciwwskazań do stosowania abirateronu i enzalutamidu

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1	kości	węzły chłonne
ENZ, N=101	77,6 (69,1; 83,4)	79 (78%)		83 (82%)	44 (44%)

Khalaf 2019 (publikacje Khalaf 2019 i Khalaf 2019a, NCT02125357)

AAP, N=101	72,9 (67,4; 79,05)	89 (88%)	86 (85%)	38 (38%)
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (zakres)
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne	
ENZ, N=101	bd.	bd.	bd.	37,0 (1,7-1060,0)
AAP, N=101	bd.	bd.	bd.	35,0 (2,2-2817,0)

Wyjściowe różnice między grupami Badacze nie określili czy wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuacja leczenia w momencie DCO
			ogółem	AEs	PD	Inne	
ENZ	101	101 (100%)	17 (16,8%)	5 (5,0%)	0 (0%)	9 (8,9%)	9 (8,9%)
AAP	101	101 (100%)	17 (16,8%)	8 (7,9%)	0 (0%)	8 (7,9%)	11 (10,9%)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA**Analiza skuteczności**

PFS (brak informacji czy ocena centralna czy lokalna)

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana PFS	AAP, mediana PFS	HR (95% CI)
<i>Khalaf 2019</i>	FU 27,2 mies. (IQR: 20,2; 37,3)	7,9 (5,5; 11,0)	7,3 (5,7; 9,1)	0,95 (0,70; 1,29); p = 0,74

TPSA:

Publikacja	DCO, FU	Mediana 1	Mediana 2	HR (95% CI)
<i>Khalaf 2019</i>	FU 21,6 mies. (IQR: 6,7; 28,5)	11,2 (8,3; 15,0)	10,2 (7,5; 14,7)	0,95 (0,66; 1,36); p = 0,78

Analiza bezpieczeństwa

AEs	Źródło danych	ENZ			AAP		
		n	N	%	n	N	%
zakończenie leczenia z powodu AEs	<i>Khalaf 2019</i>	5	101	5,0%	8	101	7,9%
podwyższona aktywność ALT (3/4 stopnia nasilenia)		1	101	1,0%	6	101	5,9%

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup stosujących: AAP→ENZ lub ENZ→AAP (badanie z grupami naprzemiennymi, typu *cross-over*), centralnie z wykorzystaniem randomizacji prostej i generowanej komputerowo tablicy liczb losowych
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)

15.10.6PREVAIL

Tabela 241. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PREVAIL*.

PREVAIL (publikacje <i>Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Loriot 2015, Rathkopf 2018, NCT01212991</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	207 ośrodków	Sponsor	<i>Medivation i Astellas Pharma</i>
Maksymalny okres obserwacji	mediana 69 mies. dla DCO: 30 września 2017 r.		
Oszacowanie wielkości próby	zaplanowano włączenie około 1680 pacjentów (840 na grupę) w celu zaobserwowania z 80% mocą statystyczną co najmniej 888 zgonów z jakiegokolwiek powodu i HR dla oceny OS wynoszącego 0,83 oraz z 99% mocą statystyczną co najmniej 410 zdarzeń progresji i HR dla oceny PFS wynoszącego 0,57, przy założeniu utraty chorych na poziomie 5%		
Analiza statystyczna	zaplanowano 1 analizę <i>interim</i> OS po wystąpieniu około 516 zgonów		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ▪ rPFS: czas od randomizacji do pierwszego obiektywnego dowodu radiologicznej progresji choroby ocenionego przez zaślepioną, niezależną centralną placówkę oceniającą lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 168 dni po przerwaniu leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Progresja choroby radiologicznej obejmowała potwierdzoną progresję choroby kości i progresję choroby tkanek miękkich. Progresję choroby radiograficzną oceniono w ramach niezależnej centralnej oceny radiologicznej, stosując wytyczne PCWG2 dotyczące chorób kości i RECIST 1.1 dotyczące chorób tkanek miękkich. Progresja choroby radiologicznej w kości (≥ 2 nowych zmian na skanie kości z użyciem radioizotopów) obserwowana w 9. tygodniu wymagała 2 dodatkowych nowych zmian na skanie potwierdzającym ≥ 6 tygodni później; progresja choroby radiologicznej w kości obserwowana po 9. tygodniu wymagała utrzymywania się 2 nowych zmian w badaniu potwierdzającym ≥ 6 tygodni później. Progresja choroby radiologicznej w tkance miękkiej nie wymagała skanu potwierdzającego do celów analizy. Pacjenci, którzy nie mieli początkowej lub żadnej oceny guza po linii podstawowej, zostali ocenzeni w dniu randomizacji. Pacjenci, u których nie doszło do progresji lub zmarli przed datą odcięcia danych, zostali ocenzeni w dniu ostatniej oceny radiograficznej, która nie wykazała żadnych oznak progresji choroby przed datą odcięcia danych. Dalsze obrazowanie radiologiczne nie było wymagane po potwierdzeniu progresji radiologicznej ▪ TCC: czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego; sprecyzowano, że chodzi o rozpoczęcie stosowania leków przeciwnowotworowych na raka prostaty: docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron, estramustyna, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, mitomycyna, irynotekan, 5-fluorouracyl, gemcytabina lub etopozyd ▪ TPSA: Czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3; progresja PSA występuje, gdy: po spadku stężenia PSA z poziomu wyjściowego występuje wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony w drugim badaniu wykonanym po ≥ 3 tygodniach; przy braku spadku stężenia PSA w porównaniu do poziomu wyjściowego: wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml od poziomu wyjściowego po 12 tygodniach ▪ ORR: odsetek pacjentów z chorobą mierzalną, uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR), wg kryteriów RECIST 1.1; brak informacji czy ocena centralna czy lokalna, jednak punkt odcięcia danych wskazuje na ocenę centralną ▪ Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza; czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 3 (TTD, <i>time to deterioration in worst pain intensity</i>) – czas od randomizacji do progresji bólu: średni wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 punkty od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na 		

PREVAIL (publikacje Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Loriot 2015, Rathkopf 2018, NCT01212991)

podstawie pytania 3, czyli największa intensywność bólu, utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach wykonanych w odstępie ≥ 3 tygodni

- Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza; czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta wg kwestionariusza BPI-SF, pyt. 9 (*time to pain interference progression*) – czas od randomizacji do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: wzrost o $\frac{1}{2}$ ($\geq 50\%$) wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu, który nie ustępuje, na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF
- Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: ocena mediany czasu do pogorszenia (TTD) jakości życia, czyli do wystąpienia MCID wskazującej na pogorszenie wg odpowiedniego kwestionariusza; czas do pogorszenia (TTD, *time to deterioration*) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score – na pogorszenie wskazuje zmniejszanie się wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P o 10 punktów oraz zmianę o 2 punkty oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale)

Interwencja i komparatory

ENZ vs PBO

Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień p.o.

Placebo (PBO): o wyglądzie identycznym do ENZ

Modyfikacje leczenia: u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ≥ 3 stopnia nasilenia, której nie można złagodzić terapią, konieczne jest przerwanie terapii do momentu zmniejszenia się nasilenia toksyczności do stopnia ≤ 2 stopnia – pacjenci tacy mogą ponownie rozpocząć terapię w zmniejszonej dawce

Towarzyszące: w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH

Populacja

Kryteria włączenia/wykluczenia

- wiek ≥ 18 lat
- status ECOG 0-1
- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy (udokumentowany zmianami kostnymi w badaniu scyntygraficznym lub mierzalną chorobą w tkance miękkiej w ramach oceny z użyciem TK/MRI) rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub drobnokomórkowego
- progresja PSA bądź progresja radiograficzna w kościach (zgodnie z PCWG2) lub tkance miękkiej (zgodnie z RECIST 1.1) lub obie, pomimo terapii analogiem GnRH lub wykonanej orchiektomii (ze stężeniem testosteronu w surowicy wynoszącym $\leq 1,73$ nmol/l [50 ng/dl])
- chorzy bez objawów (punktacja BPI-SF: 0-1) lub z objawami łagodnymi (punktacja BPI-SF: 2-3)
- brak przerzutów do mózgu lub aktywnej choroby opon mózgowo-rdzeniowych
- progresja raka gruczoły krokowego podczas terapii ketokonazolem
- oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy
- wykluczano pacjentów z rozprzestrzenieniem ograniczonym do regionalnych węzłów chłonnych miednicy
- trwająca terapia deprywacji androgenów w postaci leczenia analogiem GnRH lub obustronnej orchiektomii
- w przypadku chorych bez kastracji chirurgicznej wymagane było utrzymywanie terapii agonistą lub antagonistą GnRH
- brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej, radioterapii w leczeniu guza pierwotnego w ciągu 3 tyg. przed włączeniem, jak i radioterapii lub terapii radionuklidami odnośnie do przerzutów lub abirateronu, jak i ketokonazolu
- brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, flutamidu w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, bicalutamidu lub nilutamidu w ciągu 6 tyg. przed włączeniem, inhibitora 5- α reduktazy, estrogenów, cyproteronu w ciągu 4 tyg. przed włączeniem, biologicznej terapii w leczeniu raka prostaty (inne niż dopuszczone terapie celowane i leczenie analogami GnRH) bądź innych terapii z aktywnością przeciwnowotworową w ciągu 4 tyg. przed włączeniem
- brak wcześniejszego stosowania lub uczestnictwa w badaniach oceniających leki w fazie badań, które blokują syntezę androgenów lub ich receptor
- brak uczestnictwa w badaniach z użyciem ENZ

PREVAIL (publikacje Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Loriot 2015, Rathkopf 2018, NCT01212991)

- brak stosowania leków w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed włączeniem
- brak stosowania produktów ziołowych, które mogą mieć hormonalne działanie przeciwnowotworowe i/lub mogą powodować obniżenie stężenia PSA (np. palma sabałowa) bądź kortykosteroidów ogólnoustrojowych w dawce > 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 4 tyg. przed włączeniem
- wcześniejsze stosowanie terapii antyandrogenowej i jednoczesne otrzymywanie glikokortykosteroidów było dozwolone, ale nie wymagane
- pacjenci przyjmujący bifosfoniary powinni otrzymywać stałe dawki tej terapii przez ≥4 tyg.
- prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, w tym bezwzględna liczba neutrofilii ≥1500/μl, liczba płytek krwi ≥100000/μl lub stężenie hemoglobiny ≥5,6 mmol/l (9 g/dl) – pacjenci nie mogli otrzymywać jakichkolwiek czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub przetoczenia krwi w ciągu 28 dni od przeprowadzenia tych badań, bilirubina całkowita, ALT lub AST ≤2,5×GGN, stężenie kreatyniny ≤177 μmol/l (≤2 mg/dl), stężenie albuminy ≥30 g/l (≥3,0 g/dl)
- dopuszczono pacjentów z przerzutami trzewnymi, w tym do płuc lub wątroby oraz pacjentów z niewydolnością serca klasy I lub II wg NYHA
- brak padaczki lub cech wskazujących na predyspozycje do niej, choć włączano chorych otrzymujących leki związane z obniżeniem progu drgawkowego
- brak ciężkiej choroby współistniejącej i zakażeń, które w ocenie badacza byłyby podstawą do wykluczenia chorego z badania
- brak innego nowotworu złośliwego w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem poddanego terapii z intencją wyleczenia nieczerniakowatego raka skóry)
- brak historii napadów padaczkowych w wywiadzie lub jakichkolwiek predyspozycji do ich wystąpienia, utraty przytomności lub przemijającego napadu niedokrwiennego ciągu 12 miesięcy przed włączeniem
- brak klinicznie istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy, niekontrolowanej duszniczy bolesnej w ciągu 3 miesięcy czy zastoinowej niewydolności serca klasy II lub IV wg NYHA bądź przebytego takiego schorzenia, chyba, że wykonane badania echokardiograficzne lub MUGA w ciągu 3 miesięcy wykazało LVEF ≥45%, klinicznie istotne zaburzenia rytmu komorowego, niedociśnienie, bradykardia w postaci <50 uderzeń na minutę w badaniu EKG, niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe >170 mmHg i rozkurczowe >105 mmHg)
- brak zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogłyby wpływać na wchłanianie, poważnej operacji w ciągu 4 tyg. poprzedzających włączenie
- brak poważnych operacji w ciągu 4 tyg. przed włączeniem
- brak stanu zdrowotnego pacjenta, który w ocenie badacza wpływałby na jego uczestnictwo w próbie

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)	
		0	1	kości	węzły chłonne
ENZ, N=872	72,0 (43-93)	584 (67,0%)	288 (33,0%)	741 (85,0%)	437 (50,1%)
PBO, N=845	71,0 (42-93)	585 (69,2%)	260 (30,8%)	690 (81,7%)	434 (51,4%)

Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [μg/l] (zakres)
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne	
ENZ, N=872	760 (87,2%)	bd.	226 (25,9%)	54,1 (0,1-3182,0)
PBO, N=845	730 (86,4%)	bd.	225 (26,6%)	44,2 (0,3-3637,0)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przepływ chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuacja leczenia (DCO: 16.09.2013 r.)
			ogółem	AEs	PD	Inne	
ENZ	872	871 (99,9%)	504 (57,8%)	49 (5,6%)	355 (40,7%)	60 (6,9%)	368 (42,2%)
PBO	845	844 (99,9%)	783 (92,7%)	51 (6,0%)	577 (68,3%)	108 (12,8%)	62 (7,3%)

PREVAIL (publikacje *Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Loriot 2015, Rathkopf 2018, NCT01212991*)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA

Analiza skuteczności

OS:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana OS	PBO, mediana OS	HR (95% CI)
<i>Beer 2014</i>	16.09.2013, FU ok. 22 mies.	32,4	30,2	0,71 (0,6; 0,84); p < 0,001
<i>Beer 2014</i>	15.01.2014, FU 26,2 mies. w ENZ i 26,5 mies. w PBO	NO	31	0,73 (0,63; 0,85); p < 0,001
<i>Beer 2017</i>	01.06.2014; FU 32 mies.	35,3 (32,2; NO)	31,3 (28,8; 34,2)	0,77 (0,67; 0,88); p = 0,0002
<i>Armstrong 2020</i>	30.09.2017; FU 69 mies.	36 (34; 38)	31 (29; 34)	0,83 (0,75; 0,93); p = 0,0008

rPFS – ocena lokalna:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana rPFS	PBO, mediana rPFS	HR (95% CI)
<i>Beer 2017</i>	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	20,0 (18,9; 22,1)	5,4 (4,1; 5,6)	0,32 (0,28; 0,37); p < 0,0001
<i>Rathkopf 2018</i>	06.05.2012	16,4 (13,8; NO)	5,5 (5,2; 5,6)	0,22 (0,18; 0,27); p < 0,001
<i>Rathkopf 2018</i>	16.09.2013, dodatkowe 16 mies.	19,7 (18,1; 22,3)	5,4 (4,2; 5,6)	0,31 (0,27; 0,35); p < 0,001

rPFS – ocena centralna:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana rPFS	PBO, mediana rPFS	HR (95% CI)
<i>Beer 2014</i>	06.05.2012	NO	3,9	0,19 (0,15; 0,23); p < 0,001
<i>Rathkopf 2018</i>	06.05.2012	NO (13,8; NO)	3,9 (3,7; 5,4)	0,23 (0,19; 0,3); p < 0,001

TCC:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana TCC	PBO, mediana TCC	HR (95% CI)
<i>Beer 2014</i>	16.09.2013	28,0	10,8	0,35 (0,3; 0,4); p < 0,001

TPSA:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana TPSA	PBO, mediana TPSA	HR (95% CI)
<i>Beer 2014</i>	16.09.2013	11,2	2,8	0,17 (0,15; 0,2); p < 0,001

ORR:

Publikacja	DCO, FU	n1/N1	n2/N2	p
<i>Beer 2014</i>	16.09.2013	233/396	19/381	<0,001

PREVAIL (publikacje Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Lorient 2015, Rathkopf 2018, NCT01212991)

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3):

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana	PBO, mediana	HR (95% CI)
Lorient 2015	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	0,56 (0,47; 0,68); IS

Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9):

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana	PBO, mediana	HR (95% CI)
Lorient 2015	15.01.2014, FU ok. 26 mies.	bd.	bd.	0,57 (0,48; 0,69); IS

Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P:

Publikacja	DCO, FU	ENZ ,mediana	PBO, mediana	HR (95% CI)
Beer 2014	16.09.2013	bd.	bd.	0,63 (0,54; 0,72); p < 0,001

Analiza bezpieczeństwa

AEs	Źródło danych	ENZ			PBO		
		n	N	%	n	N	%
AEs ogółem		849	871	97,5%	788	844	93,4%
SAEs		314	871	36,1%	229	844	27,1%
AEs ≥ 3 stopnia		398	871	45,7%	316	844	37,4%
zakończenie leczenia z powodu AEs		54	871	6,2%	51	844	6,0%
zgony z powodu AEs	Beer 2017	43	871	4,9%	32	844	3,8%
nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)		124	871	14,2%	35	844	4,1%
nadciśnienie ≥ 3 stopnia		63	871	7,2%	19	844	2,3%
zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)		312	871	35,8%	219	844	25,9%
zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)		202	871	23,2%	146	844	17,3%

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO z wykorzystaniem IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: ośrodek
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)
- po wykonanej analizie *interim* dla OS chorym z grupy placebo zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania (*cross-over* rozpoczęto 1 stycznia 2014 r.)

15.10.7PREVAIL Asia

Tabela 242. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PREVAIL Asia.

PREVAIL Asia (publikacja Pu 2022, NCT02294461)

Metodyka

PREVAIL Asia (publikacja *Pu* 2022, NCT02294461)

Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	46 ośrodków (Chiny, Korea, Tajwan i Hong Kong)	Sponsor	<i>Astellas Pharma Inc. i Pfizer Inc.</i>
Maksymalny okres obserwacji	5 lat (DCO: 5 listopada 2020 r.)		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania 90% mocy statystycznej, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym dla wykrycia HR na poziomie 0,67 dla oceny progresji PSA, oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 261, co odpowiada wielkości próby w postaci 400 pacjentów (po 200 chorych w każdej z analizowanych grup)		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$; wykorzystano modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, model regresji Coxa, test log-rank oraz metodę Kaplan-Meiera, a także test Cochran-Mantel-Haenszela, test Clopper-Pearsona i test dokładny Fishera		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ▪ rPFS: czas od randomizacji do zdarzenia rPFS potwierdzonego przez centralną niezależną ocenę radiologiczną lub zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 168 dni od przerwania leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej ▪ TCC: czas od randomizacji do daty rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami z powodu raka gruczołu krokowego ▪ TPSA: czas od randomizacji do pierwszej daty udokumentowanej progresji PSA wg kryteriów PCWG3; progresja PSA występuje, gdy: po spadku stężenia PSA z poziomu wyjściowego występuje wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony w drugim badaniu wykonanym po ≥ 3 tygodniach; przy braku spadku stężenia PSA w porównaniu do poziomu wyjściowego: wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml od poziomu wyjściowego po 12 tygodniach ▪ Bezpieczeństwo 		

PREVAIL Asia (publikacja *Pu* 2022, NCT02294461)

Interwencja i komparatory

ENZ vs PBO

Enzalutamid (ENZ): 160 mg/dzień

Czas leczenia: tak długo, jak pacjent wykazywał dobry profil bezpieczeństwa badanego leku oraz kontynuował ADT i jednocześnie do potwierdzonej centralnie progresji choroby na podstawie PSA i radiograficzne progresji choroby i rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej lub innego leku w fazie badań

Towarzyszące: terapię analogami GnRH kontynuowano przez cały okres badania

Kryteria włączenia/wykluczenia		Populacja					
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ status ECOG 0-1 ▪ histologicznie potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego ▪ progresja choroby (PSA bądź w tkance miękkiej lub kościach) przy trwającej terapii deprivacji androgenów (z wykorzystaniem analogu GnRH lub obustronnej orchiektomii) ▪ bezobjawowe lub schorzenie z łagodnymi objawami (punktacja pyt. 3 BPI-SF <4) ▪ kastracyjne stężenie testosteronu $\leq 1,73$ nmol/l ▪ brak przerzutów do mózgu lub podejrzenia ich występowania ▪ trwająca terapia deprivacji androgenów ▪ brak wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej, radioterapii lub terapii radionuklidami przerzutów bądź abirateronu ▪ brak stosowania opiatowych leków przeciwbólowych w terapii bólu ▪ brak ogólnoustrojowej terapii biologicznej, flutamidu, ketokonazolu, inhibitorów 5 α-reduktazy, estrogenów, cyproteronu lub terapii w trakcie badań w ciągu 4 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania, radioterapii pierwotnego nowotworu w ciągu 3 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania bądź bicalutamidu lub nilutamidu w ciągu 6 tyg. przed wizytą w 1 dniu badania ▪ brak ciężkich chorób współistniejących lub zakażeń bądź napadów padaczkowych ▪ brak istotnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej lub zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających na wchłanianie ▪ brak poważnych operacji 					
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)		Umiejscowienie przerzutów (%)			
		0	1	kości	węzły chłonne		
ENZ, N=198	71 (51-89)	113 (57,1%)	85 (42,9%)	186 (93,9%)	54 (27,3%)		
PBO, N=190	71 (50-88)	124 (65,3%)	66 (34,7%)	176 (92,6%)	46 (24,2%)		
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego			Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (zakres)			
	ADT	Radioterapia	Leczenie operacyjne				
ENZ, N=198	bd.	bd.	bd.	56,2 (2,5-5000,0)			
PBO, N=190	bd.	bd.	bd.	62,5 (1,5-2412,0)			
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki były ogólnie dobrze zbalansowane między grupami.						
Przeptyw chorych	Rando-mizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuacja leczenia w momencie DCO
			ogółem	AEs	PD	Inne	
ENZ	198	198 (100%)	62 (31,3%)	11 (5,7%)	23 (11,6%)	11 (5,7%)	136 (68,7%)
PBO	190	190 (100%)	131 (68,9%)	10 (7,6%)	39 (20,5%)	32 (16,8%)	59 (31,1%)

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA

Analiza skuteczności

OS:

PREVAIL Asia (publikacja *Pu* 2022, NCT02294461)

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana OS	PBO, mediana OS	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	NO	NO	0,33 (0,16; 0,67); p = 0,0015
	FU 5 lat, 04.11.2020	39,06 (zakres: 1,7-77,7)	27,10 (zakres: 0,3-76,0)	0,70 (0,51; 0,95); p = 0,0208

rPFS – ocena centralna:

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana rPFS	PBO, mediana rPFS	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	NO	5,29 (3,61; 11,33)	0,31 (0,2; 0,46); p < 0,0001

TCC:

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana TCC	PBO, mediana TCC	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	NO	13,93 (NO; NO)	0,28 (0,12; 0,66); p = 0,002

TPSA:

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana TPSA	PBO, mediana TPSA	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	8,31 (5,72; 10,25)	2,86 (2,83; 4,63)	0,38 (0,27; 0,52); p < 0,0001

ORR:

Publikacja	DCO, FU	ENZ, n1/N1	PBO, n2/N2	p
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	18/65	1/60	p < 0,0001

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3):

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana	PBO, mediana	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	25 percentyl NO (NO; NO)	25 percentyl NO (6,47; NO)	0,608 (0,272; 1,363); p = 0,2228

Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score:

Publikacja	DCO, FU	ENZ, mediana	PBO, mediana	HR (95% CI)
<i>Pu</i> 2022	20.09.2015	NO (zakres: 0,0-14,0)	NO (zakres: 0,0-11,1)	0,73 (0,27; 1,99); p = 0,54

Analiza bezpieczeństwa

AEs	Źródło danych	ENZ			PBO		
		n	N	%	n	N	%
AEs ogółem	<i>Pu</i> 2022	167	198	84,3%	153	190	80,5%
SAEs		34	198	17,2%	47	190	24,7%
AEs ≥3 stopnia		49	198	24,7%	56	190	29,5%
zakończenie leczenia z powodu AEs		26	198	13,1%	34	190	17,9%
zgony z powodu AEs		7	198	3,5%	6	190	3,2%

PREVAIL Asia (publikacja <i>Pu</i> 2022, NCT02294461)						
naciskiienie (bez względu na stopień nasilenia)	16	198	8,1%	2	190	1,1%
naciskiienie ≥ 3 stopnia	7	198	3,5%	0	190	0,0%
niedokrwistość (bez względu na stopień nasilenia)	12	198	6,1%	17	190	8,9%
zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	25	198	12,6%	12	190	6,3%
zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	17	198	8,6%	13	190	6,8%
nudności (bez względu na stopień nasilenia)	14	198	7,1%	9	190	4,7%

Uwagi	
▪	randomizacja w stosunku 1:1 do grup ENZ vs PBO, z wykorzystaniem generowanych komputerowo bloków randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: ośrodek
▪	ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)
▪	po wykonanej analizie <i>interim</i> dla progresji PSA zakończono etap próby z podwójnym zaślepieniem i chorym z grupy PBO zaoferowano przejście na terapię ENZ w ramach otwartej fazy badania

15.10.8PROfound

Tabela 243. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROfound*.

PROfound (publikacja <i>de Bono</i> 2020, <i>Hussain</i> 2020, <i>Thiery-Vuillemin</i> 2022; NCT02987543)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	206 ośrodków w 20 krajach	Sponsor	<i>AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme.</i>
Maksymalny okres obserwacji	<i>De Bono</i> 2020: DCO: 04 czerwca 2019 r. Mediana okresu obserwacji dla oceny PFS w obrazowaniu magnetycznym 7,5 mies. w OLA i 5,4 mies. w kontroli; Mediana okresu obserwacji dla oceny OS 12,6 mies. w OLA i 13,2 mies. w kontroli <i>Hussain</i> 2020: DCO: 20 marca 2020 r.		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania 95% mocy statystycznej, przy założeniu poziomu istotności 0,05 w teście dwustronnym, dla wykrycia HR na poziomie 0,53 dla oceny progresji lub zgonu, oszacowano, że wymagane jest wystąpienie 143 zdarzeń progresji lub zgonu (około 60% dojrzałości danych), co odpowiada wielkości próby w postaci 240 pacjentów w kohorcie A		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$; wykorzystano modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, model regresji Coxa, test log-rank oraz metodę Kaplan-Meiera		
Punkty końcowe analizowane w NMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS w obrazowaniu magnetycznym, w ocenie niezależnej zaślepieniej komicji centralnej, u pacjentów z przynajmniej jedną mutacją BRCA1, BRCA2 lub ATM; ▪ analiza wrażliwości prowadzona w ocenie lokalnej 		

PROfound (publikacja de Bono 2020, Hussain 2020, Thiery-Vuillemin 2022; NCT02987543)

- Potwierdzona odpowiedź na leczenie
- Czas do progresji bólu
- Przeżycie całkowite
- Odpowiedź PSA – przynajmniej 50% zmniejszenie stężenia PSA
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

OLA vs kontrola

Olaparyb (OLA): 300 mg 2 razy dziennie, tabletki, monoterapia

Kontrola: leczenie z wyboru lekarza: enzalutamid (160 mg raz dziennie) lub octan abirateronu (1000 mg raz dziennie) + prednizon (5 mg 2 razy dziennie)

Czas leczenia: leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby w obrazowaniu magnetycznym. Ocenionej przez zaslepioną centralną niezależną komisję, lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z grupy kontrolnej mogli zmienić interwencję (*crossover*) na leczenie olaparybem po potwierdzeniu progresji choroby w obrazowaniu magnetycznym przez niezależną komisję.

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego
- Spełnianie kryteriów kwalifikacji do leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu, z potwierdzonym aktualnie mCRPC, z obecnością przerzutów zdefiniowaną jako ≥ 1 ognisko przerzutowe udokumentowane w scyntygrafii kości lub w badaniu TK/MRI. Nie włączano pacjentów w przypadku rozsiewu ograniczonego do regionalnych węzłów chłonnych miednicznych lub do miejscowego nawrotu (np. pęcherz moczowy, odbytnica)
- Radiograficzna progresja choroby (oceniąca przez lokalnego badacza), która wystąpiła podczas stosowania leczenia hormonalnego nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu) w terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego lub CRPC.
- Potwierdzenie obecności odpowiedniej mutacji genu HRR
- Kastracyjne stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,75$ nmol/l) w ciągu ≤ 28 dni przed randomizacją
- Przy braku kastracji chirurgicznej, zdolność do stosowania analogów LHRH w trakcie badania
- Status ECOG 0-2
- Wiek ≥ 18 lat
- Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego oceniana ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, zdefiniowana jako odpowiednia wartość następujących parametrów:
 - Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl, bez transfuzji krwi w ciągu ≥ 28 dni
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
 - AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, przy obecności przerzutów do wątroby $\leq 5 \times$ GGN
 - Klirens kreatyniny (eGFR) ≥ 51 ml/min oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN
 - Spodziewana długość życia ≥ 16 tygodni
 - Zgoda na stosowanie antykoncepcji w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
 - Zdolność przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania w czasie trwania badania

Kryteria wykluczenia

- Znana obecność przerzutów do mózgu (nie wymagano wykonania badania obrazowego w celu wykluczenia obecności przerzutów do mózgu)
- Brak możliwości udowodnienia progresji choroby w obrębie kości i tkanek miękkich przez uwidocznienie intensywnej symetrycznej aktywności w scyntygrafii kości oraz brak możliwości oceny zmian w tkankach miękkich (mierzalnych lub niemierzalnych) wg RECIST
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP, w tym olaparybem
- Wcześniejsze leczenie cytotoksyczną chemioterapią uszkadzającą DNA (np. pochodne platyny lub mitoksantron), z wyjątkiem stosowania chemioterapii we wskazaniu innym niż rak gruczołu krokowego oraz przyjęciem ostatniej dawki leku > 5 lat przed randomizacją (dozwolone jest wcześniejsze stosowanie estramustyny)
- Systemowe leczenie przeciwnowotworowe (z wyjątkiem radioterapii) stosowane w ciągu 3 tygodni

PROfound (publikacja de Bono 2020, Hussain 2020, Thiery-Vuillemin 2022; NCT02987543)

przed rozpoczęciem leczenia (w tym stosowanie leków hormonalnych uznawanych za leki przeciwnowotworowe np. inhibitorów 5 α reduktazy – finasterydu, dutasterydu, związków estrogenowych, w tym estramustyny, megestrolu) (leczenie denosumabem lub kwasem zoledronowym jest dozwolone pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach w czasie rozpoczynania badania)

- Zespół ucisku rdzenia kręgowego (z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali ostateczne leczenie oraz u których udowodniono obecność klinicznie stabilnej choroby od 28 dni)
- Trwała toksyczność (>2 stopnia wg kryteriów CTCAE) spowodowana poprzednią terapią przeciwnowotworową, z wyjątkiem alopecji oraz toksyczności związanych ze stosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH
- Równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A; wymagany jest okres 2 tygodni *washout* leku przed rozpoczęciem leczenia olaparybem
- Równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A; wymagany jest okres 5 tygodni *washout* dla fenobarbitalu i 3 tygodni dla pozostałych leków
- Przebycie allogenicznej transplantacji szpiku kostnego lub podwójnego przeszczepienia krwi pępowinowej
- Transfuzja całej krwi w ciągu 120 dni przed rozpoczęciem badania (transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi są dozwolone)
- Poważny zabieg operacyjny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymujące się skutki dowolnej poważnej operacji
- Nadwrażliwość na olaparyb lub inne składniki produktu
- Diagnoza lub objawy wskazujące na MDS lub AML
- Inne nowotwory złośliwe, w tym MDS lub MGUS w ciągu ostatnich 5 lat, dopuszczano pacjentów z wyleczonym nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry lub innym nowotworem litym (w tym chłoniakiem), bez oznak choroby od ≥ 5 lat.
- EKG spoczynkowe wskazujące (wg badacza) na obecność niekontrolowanych, potencjalnie odwracalnych schorzeń sercowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie skorygowanego odstępu QT >500 ms, zaburzenia elektrolitowe) lub pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT.
- Aktywne zapalenie wątroby (np. WZW b lub WZW C). aktywne WZW B zdefiniowane jako dodatni wynik na obecność HBsAg. Dopuszcza się włączenie pacjentów z wyleczonym zakażeniem HBV zdefiniowanym jako obecność przeciwciał anti-HBc przy braku HBsAg oraz chorych z obecnymi przeciwciałami anti-HCV, jedynie przy negatywnym wyniku badania na obecność HCV RNA.
- Pacjenci nieimmunokompetentni, np. zakażeni HIV.
- Niezdolność połykania leków doustnych lub obecność schorzeń żołądkowo-jelitowych mogących zakłócać wchłanianie leku.
- Pacjenci z dużym ryzykiem z powodu obecności poważnego, niekontrolowanego schorzenia, nienowotworowej choroby układowej lub niekontrolowanego, aktywnego zakażenia (np. niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu, niedawny – w ciągu 3 mies. – zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana poważna choroba wiążąca się z obecnością napadów, niestabilny zespół ucisku rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, rozległa choroba śródmiąższowa płuc uwidocznioma w TKWR lub choroba psychiatryczna uniemożliwiająca uzyskanie świadomej zgody)

Charakterystyka populacji, Kohorta A	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n (%)			Status mutacji genów HRR		
		0	1	2	BRCA1	BRCA2	ATM
OLA, N=162	68 (47-86)	84 (52%)	67 (41%)	11 (7%)	8 (5%)	80 (49%)	60 (37%)
Kontrola, N=83	67 (49-86)	34 (41%)	46 (55%)	3 (4%)	5 (6%)	47 (57%)	24 (29%)
Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego							
Charakterystyka populacji, Kohorta A	CTH						Mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania [$\mu\text{g/l}$] (IQR)
	ogółem	Tylko docetaksel	docetaksel i kabazitaksel	Tylko ENZ	Tylko AAP	ENZ i AAP	
OLA, N=162	106 (65%)	74 (46%)	29 (18%)	68 (42%)	62 (38%)	32 (20%)	62,2 (21,9; 280,4)
Kontrola, N=83	52 (63%)	32 (39%)	20 (24%)	40 (48%)	29 (35%)	14 (17%)	112,9 (34,3; 317,1)

PROfound (publikacja de Bono 2020, Hussain 2020, Thiery-Vuillemin 2022; NCT02987543)**Wyjściowe różnice między grupami**

Wyjściowe charakterystyki były ogólnie dobrze zbalansowane między grupami, ale w grupie kontrolnej stwierdzono większy odsetek chorych z przerzutami trzewnymi i większą medianę stężenia PSA, a w grupie olaparybu większy odsetek chorych z mutacją ATM.

Przeływ chorych, kohorta A	Rando- mizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuacja leczenia w momencie DCO
			ogółem	AEs	Obiektywna PD w obrazo- waniu	Jednoznaczna PD kliniczna	
ENZ	162	162	120	19	52	22	42
PBO	83	83 (ENZ 37, AAP 46)	75	5	49	7	8

Główne wyniki możliwe do wykorzystania w NMA**Analiza skuteczności, kohorta A, OLA vs kontrola***De Bono 2020:*

- Mediana PFS w obrazowaniu magnetycznym: 7,4 vs 3,6 mies., HR = 0,34 (95% CI: 0,25; 0,47), p < 0,001
- Analiza wrażliwości, PFS w ocenie lokalnej: HR = 0,24 (95% CI: 0,17; 0,34)
- Mediana OS: 18,5 vs 15,1 mies., HR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,97), p = 0,02, analiza *interim*
- Potwierdzona ORR: 28/84 (33%) vs 1/43 (2%), OR = 20,86 (95% CI: 4,18; 379,18), p < 0,001
- Mediana czasu do progresji bólu: HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,91), p = 0,02

Hussain 2020:

- Mediana OS: 19,1 (95% CI: 17,4; 23,4) vs 14,7 (95% CI: 11,9; 18,8) mies., HR = 0,69 (95% CI: 0,50; 0,97), p = 0,02, analiza końcowa
- Analiza z dopasowaniem na *crossover*: 67% (56/83) pacjentów *crossed-over*, HR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,91)

Thiery-Vuillemin 2022:

- Mediana czasu do progresji bólu (BPI-SF, pyt. 3; wzrost o ≥ 2 punkty): NO (95% CI: NO; NO) vs 9,92 (95% CI: 5,39; NO) mies., HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,91), p = 0,019

Analiza bezpieczeństwa, OLA vs kontrola (N=256 vs N=130)*De Bono 2020:*

- Ocenę bezpieczeństwa wykonano w całej populacji, łącznie dla kohorty A i B
- AEs ogółem: 244 (95%) vs 114 (88%)
- AEs ≥ 3 stopnia: 130 (51%) vs 49 (38%)
- Przerwanie leczenia z powodu AEs: 115 (45%) vs 24 (18%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 46 (18%) vs 11 (8%)
- Zgon z powodu AEs: 10 (4%) vs 5 (4%)

Uwagi

- Kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do jednej z dwóch kohort w zależności od obecnej mutacji. Pacjenci z co najmniej jedną zmianą w BRCA1, BRCA2 lub ATM zostali przypisani do kohorty A, niezależnie od współwystępujących mutacji kwalifikujących w którymkolwiek z pozostałych genów. Pacjenci ze zmianami w którymkolwiek z pozostałych 12 genów zostali przypisani do kohorty B. Całkowita populacja obejmowała pacjentów z kohorty A i kohorty B (tj. pacjentów z mutacjami kwalifikującymi w którymkolwiek z 15 wcześniej określonych genów). W niniejszym raporcie rozpatrywano jedynie kohortę A.
- randomizacja w stosunku 2:1 do grup OLA vs kontrola, przy użyciu IVRS lub IWRS; czynniki stratyfikacji: wcześniejsze stosowanie taksanów (tak vs nie), obecność choroby mierzalnej (tak vs nie)
- w badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)

PROfound (publikacja *de Bono 2020*, *Hussain 2020*, *Thiery-Vuillemin 2022*; NCT02987543)

- publikacja *de Bono 2020* – główna publikacja, analiza *interim* dla OS
 - publikacja *Hussain 2020* – analiza końcowa OS
 - publikacja *Thiery-Vuillemin 2022* – analiza HRQoL i ocena bólu
-

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania <i>MAGNITUDE</i> (redakcja i aktualizacja opisu), porównanie z enzalutamidem (metodyka i zakres analiz, ekstrakcja danych źródłowych, skuteczność kliniczna, aktualizacja o nowsze dane), opis skrótowych wyników (charakterystyka badań i opis skuteczności – badanie <i>MAGNITUDE</i> i porównanie z enzalutamidem), aktualizacja opisu badania <i>MAGNITUDE</i> o nowsze dane, opis badań wtórnych, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, porównanie z enzalutamidem (analiza heterogeniczności włączonych badań i ich wiarygodność zewnętrzna), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania włączone do porównania z enzalutamidem
[REDAKTA]	opis badania <i>MAGNITUDE</i> (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność i bezpieczeństwo), porównanie z enzalutamidem (bezpieczeństwo), porównanie z olaparybem, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>MAGNITUDE</i> , opis skrótowych wyników (bezpieczeństwo <i>MAGNITUDE</i> , porównanie z enzalutamidem: bezpieczeństwo, porównanie z olaparybem), ograniczenia, opis badań wtórnych
[REDAKTA]	dyskusja, aktualizacja opisu badań w toku, aktualizacja dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z ENZ na podstawie porównania pośredniego.	34
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	40
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	41
Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	41
Tabela 5. Kryteria PICOS.	42
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	48
Tabela 7. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	49
Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie niraparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu chorych na mCRPC.	57
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania <i>MAGNITUDE</i> , schemat NIR+AAP vs PBO+AAP.	65
Tabela 10. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>MAGNITUDE</i> uwzględnione w raporcie, schemat NIR+AAP vs PBO+AAP.	67
Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>MAGNITUDE</i> (protokół badania). ...	68
Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu <i>MAGNITUDE</i> – podgrupa BRCA1/2 (<i>Chi 2023a</i>).	69
Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniu <i>MAGNITUDE</i> – kohorta HRR+ (<i>Chi 2023</i>).	71
Tabela 14. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>MAGNITUDE</i> według narzędzia RoB2.	71
Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>MAGNITUDE</i>	74
Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>MAGNITUDE</i> , podgrupa BRCA1/2 (publikacja <i>Chi 2023a</i>).	77
Tabela 17. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>MAGNITUDE</i> , populacja HRR+ (publikacja <i>Chi 2023</i> i dane z CSR).	79
Tabela 18. Wiarygodność zewnętrzna, badanie <i>MAGNITUDE</i> ; NIR+AAP vs PBO+AAP.	82
Tabela 19. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>MAGNITUDE</i>	92
Tabela 20. Czas leczenia na poszczególnych etapach badania <i>MAGNITUDE</i>	93
Tabela 21. Względna intensywność dawki; badanie <i>MAGNITUDE</i> (<i>Chi 2023</i>).	94
Tabela 22. Terapie przedłużające życie stosowane po zakończeniu leczenia w ramach badania; podgrupa BRCA1/2; badanie <i>MAGNITUDE</i> (<i>Chi 2023c</i>).	94
Tabela 23. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>MAGNITUDE</i>	95
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	98

Tabela 25. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	101
Tabela 26. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych kohorty HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> [IA1] (<i>Chi 2023</i>).	103
Tabela 27. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych podgrupy BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> [IA2] (<i>Chi 2023a</i>).	107
Tabela 28. Czas do progresji choroby (TSP); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	109
Tabela 29. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	111
Tabela 30. Czas do progresji PSA (TPSA); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	112
Tabela 31. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> [IA1].	113
Tabela 32. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> [IA2].	114
Tabela 33. [REDACTED]	115
Tabela 34. [REDACTED]	116
Tabela 35. Czas do progresji bólu wg BPI-SF; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> (dane z CSR i <i>Chi 2023a</i>).	118
Tabela 36. Czas do pogorszenia wg FACT-P; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> (publikacja <i>Chi 2023a</i> oraz dane z CSR).	119
Tabela 37. Częstość zdarzeń niepożądanych; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> (<i>Chi 2023b</i>).	125
Tabela 38. Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych z częstością >10%; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> (<i>Chi 2023a</i>).	126
Tabela 39. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI); NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> (<i>Chi 2023b</i>).	131
Tabela 40. Zestawienie dostępności określonych punktów końcowych w uwzględnionych badaniach klinicznych.	133
Tabela 41. Zestawienie definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach, które uwzględniono w analizie.	134
Tabela 42. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	140
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	147
Tabela 44. Statystyczne oszacowanie wielkości populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	149
Tabela 45. Analizy w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	150

Tabela 46. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	153
Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	155
Tabela 48. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim według narzędzia RoB2.	157
Tabela 49. Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	162
Tabela 50. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: średni wiek, rasa biała, średnia masa ciała, sprawność wg ECOG/WHO, przynależność etniczna i pytanie 3 skali BPI-SF – badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	171
Tabela 51. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: mediana stężenia hemoglobiny w momencie rozpoczęcia badania, mediana aktywności LDH w momencie rozpoczęcia badania, średni czas od początkowej diagnozy do randomizacji, stadium zaawansowania – występowania przerzutów (cecha M) w momencie diagnozy i wynik skali Gleasona w momencie diagnozy – badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	173
Tabela 52. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: mediana stężenia PSA w momencie włączenia do badania i wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego – badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	175
Tabela 53. Charakterystyka populacji badań włączonych do porównania pośredniego: umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia badania – badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	177
Tabela 54. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.....	179
Tabela 55. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w próbach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	181
Tabela 56. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – kryteria szczegółowe; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	186
Tabela 57. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – kryteria szczegółowe; badania <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	188
Tabela 58. Przeżycie całkowite (OS) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	192

Tabela 59. Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	193
Tabela 60. Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	194
Tabela 61. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	195
Tabela 62. Czas do progresji PSA (TPSA) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	196
Tabela 63. Odpowiedź na leczenie (ORR) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	197
Tabela 64. Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	198
Tabela 65. Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	199
Tabela 66. Czas do pogorszenia objawów (TTD) wg FACT-P, Total Score – dane źródłowe możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	200
Tabela 67. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z ENZ na podstawie porównania pośredniego.	201
Tabela 68. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	206
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	207
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	208
Tabela 71. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	210
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	211
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	212
Tabela 74. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny radiograficznego przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	214

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	215
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	216
Tabela 77. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	218
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	219
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	220
Tabela 80. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	222
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	223
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	224
Tabela 83. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	226
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	227
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	228

Tabela 86. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	230
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	231
Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	232
Tabela 89. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	234
Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – brak uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	235
Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	236
Tabela 92. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	238
Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy – populacja pierwszej linii hormonoterapii lekami nowej generacji i bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	239
Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	240
Tabela 95. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	242

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	243
Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	244
Tabela 98. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	246
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	247
Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	248
Tabela 101. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	250
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	251
Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	252
Tabela 104. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	254
Tabela 105. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	255
Tabela 106. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	257
Tabela 107. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	258
Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	259

Tabela 109. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	261
Tabela 110. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	262
Tabela 111. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	263
Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	264
Tabela 113. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	266
Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	267
Tabela 115. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	268
Tabela 116. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	270
Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	271
Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	272
Tabela 119. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	274
Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	275

Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	276
Tabela 122. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	278
Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	279
Tabela 124. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	280
Tabela 125. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	282
Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	283
Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	284
Tabela 128. Podsumowanie wyników skuteczności NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami: AAP, PBO, ENZ; na podstawie porównania pośredniego.	285
Tabela 129. Badania włączone do analizy bezpieczeństwa: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ.	287
Tabela 130. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	291
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (wariant podstawowy).	292
Tabela 132. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	294
Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	295
Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	296
Tabela 135. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	297

Tabela 136. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	298
Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	299
Tabela 138. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	299
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	300
Tabela 140. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	301
Tabela 141. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	302
Tabela 142. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	303
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	303
Tabela 144. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	304
Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	305
Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	306
Tabela 147. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	307
Tabela 148. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	308
Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	309
Tabela 150. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	309

Tabela 151. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	310
Tabela 152. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	311
Tabela 153. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	312
Tabela 154. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	313
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	314
Tabela 156. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).	314
Tabela 157. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (wariant podstawowy).	315
Tabela 158. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	317
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	318
Tabela 160. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	319
Tabela 161. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy). .	319
Tabela 162. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	320
Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	321
Tabela 164. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego (wariant podstawowy).	321

Tabela 165. Porównanie ryzyka występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs wybrane komparatory (podgrupa BRCA1/2, wariant podstawowy)	322
Tabela 166. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	323
Tabela 167. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs komparatory, metoda Buchera (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	324
Tabela 168. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	325
Tabela 169. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	326
Tabela 170. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	327
Tabela 171. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	328
Tabela 172. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	329
Tabela 173. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	330
Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	331
Tabela 175. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	331
Tabela 176. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	332

Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	333
Tabela 178. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	334
Tabela 179. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	335
Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	335
Tabela 181. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	336
Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	337
Tabela 183. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	338
Tabela 184. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	339
Tabela 185. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	340
Tabela 186. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	341
Tabela 187. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	341
Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2) NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	342

Tabela 189. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	343
Tabela 190. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	344
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	345
Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	345
Tabela 193. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	346
Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	347
Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	348
Tabela 196. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	349
Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	350
Tabela 198. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	350
Tabela 199. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zaparc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	351
Tabela 200. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania zaparc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	352

Tabela 201. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania zapańc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	353
Tabela 202. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	354
Tabela 203. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	355
Tabela 204. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	355
Tabela 205. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	357
Tabela 206. Porównanie ryzyka występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs wybrane komparatory (podgrupa BRCA1/2, analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	358
Tabela 207. Zestawienia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>MAGNITUDE</i> (publikacja <i>Chi 2023</i>) oraz <i>PROfound</i> (protokół badania).	360
Tabela 208. Zestawienie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych: podgrupa BRCA1/2 badania <i>MAGNITUDE</i> vs kohorta A (BRCA1, BRCA2, lub ATM) badania <i>PROfound</i> (<i>MAGNITUDE</i> : publikacja <i>Chi 2023a</i> , <i>PROfound</i> : publikacja <i>de Bono 2020</i>).	365
Tabela 209. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych (<i>ChPL Akeega 2023</i>).....	374
Tabela 210. Badania w toku oceniające Akeega (niraparyb + octan abirateronu).	379
Tabela 211. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	419
Tabela 212. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	420
Tabela 213. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	
[REDACTED].....	421
Tabela 214. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	423
Tabela 215. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	424

Tabela 216. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	425
Tabela 217. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji)	426
Tabela 218. [REDACTED]	
[REDACTED]	427
Tabela 219. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	428
Tabela 220. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2	442
Tabela 221. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2	444
Tabela 222. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2	444
Tabela 223. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2	445
Tabela 224. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2	445
Tabela 225. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2	446
Tabela 226. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2	446
Tabela 227. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad	446
Tabela 228. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	447
Tabela 229. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>)	449
Tabela 230. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>)	450
Tabela 231. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>)	453
Tabela 232. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	459
Tabela 233. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed	473
Tabela 234. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier	473
Tabela 235. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane	474
Tabela 236. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>MAGNITUDE</i>	475
Tabela 237. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>COU-AA-302</i>	485

Tabela 238. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>COU-AA-302 Asia</i>	490
Tabela 239. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>HEAT</i>	494
Tabela 240. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Khalaf 2019</i>	496
Tabela 241. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PREVAIL</i>	499
Tabela 242. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PREVAIL Asia</i>	503
Tabela 243. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PROfound</i>	507

Spis Wykresów

Wykres 1. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej; populacja BRCA1/2 – ocena progresji choroby i przeżycia całkowitego; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	32
Wykres 2. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej – ocena odpowiedzi na leczenie; populacja BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	33
Wykres 3. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa; populacja HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	34
Wykres 4. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	64
Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>MAGNITUDE</i>	73
Wykres 6. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby po; analiza w wybranych podgrupach chorych kohorty HRR+; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i> [IA1] (<i>Chi 2023</i>).	106
Wykres 7. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej; populacja BRCA1/2 – ocena progresji choroby i przeżycia całkowitego; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	122
Wykres 8. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej – ocena odpowiedzi na leczenie; populacja BRCA1/2; NIR+AAP vs PBO+AAP; badanie <i>MAGNITUDE</i>	123
Wykres 9. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.	145
Wykres 10. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>MAGNITUDE</i> , <i>COU-AA-302</i> , <i>COU-AA-302 Asia</i> , <i>HEAT</i> , <i>Khalaf 2019</i> , <i>PREVAIL</i> i <i>PREVAIL Asia</i>	159
Wykres 11. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej porównania pośredniego dla punktów końcowych, gdzie niższa wartość efektu jest korzystna: NIR+AAP vs ENZ.	203
Wykres 12. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej porównania pośredniego dla punktów końcowych, gdzie wyższa wartość efektu jest korzystna: NIR+AAP vs ENZ.	204
Wykres 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	207
Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	208
Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	211
Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia całkowitego (OS): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	212
Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	215

Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	216
Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	219
Wykres 20. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena lokalna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	220
Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	223
Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	224
Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji).	227
Wykres 24. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	228
Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	231
Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	232
Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	235
Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), ocena centralna: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję i badania prowadzone całkowicie w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	236

Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	239
Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	240
Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	243
Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	244
Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	247
Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	248
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	251
Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: czasu do progresji PSA (TPSA): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>random</i>	252
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	255
Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	256
Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).	259
Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena odpowiedzi na leczenie (ORR): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	260
Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).	263

Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	264
Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	267
Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	268
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	271
Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	272
Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	275
Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	276
Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji).....	279
Wykres 50. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	280
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji).....	283
Wykres 52. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena czasu do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej; najdłuższy okres obserwacji); model <i>fixed</i>	284
Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	292

Wykres 54. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	293
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	295
Wykres 56. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	296
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	297
Wykres 58. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	298
Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	300
Wykres 60. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	301
Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy.	302
Wykres 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	303
Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).....	305
Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	306
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy.	307
Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>random</i>	308
Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	310
Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	311
Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	312

Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	313
Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).	315
Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania podwyższonej aktywności ALT (3/4 stopnia nasilenia): NIR+AAP vs komparatory (wariant podstawowy).	316
Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	317
Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	318
Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy).	320
Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zaparć (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (wariant podstawowy); model <i>fixed</i>	321
Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	324
Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	325
Wykres 79. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	327
Wykres 80. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>random</i>	328
Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	329
Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs ogółem: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>random</i>	330

Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	332
Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości zakończenia leczenia z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	333
Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).	334
Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zgonów z powodu AEs: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	335
Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	336
Wykres 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	338
Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	339
Wykres 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia: NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	340
Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	342
Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nadciśnienia ≥ 3 stopnia (podgrupa BRCA1/2): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	343
Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	344
Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania niedokrwistości (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	345

Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	346
Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	348
Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	349
Wykres 98. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zmęczenia (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>random</i>	350
Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania zaparc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	351
Wykres 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania zaparc (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	353
Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej).....	354
Wykres 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania nudności (bez względu na stopień nasilenia): NIR+AAP vs AAP, PBO, ENZ (analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej); model <i>fixed</i>	355
Wykres 103. [REDACTED].....	420
Wykres 104. [REDACTED].....	421
Wykres 105. [REDACTED].....	424
Wykres 106. [REDACTED].....	425

Wykres 107. [redacted]
[redacted]
[redacted] 427

Wykres 108. [redacted]
[redacted] 428

Piśmiennictwo

- Agalliu 2009** Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.
- Alameddine 2023** Alameddine Z, Niazi M R K, Rajavel A, Behgal J, Keesari P R, Araj G, Mustafa A, Wei C, Jahangir A, Terjanian T O. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Assessing the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Current Oncology* 2023; 30(10):9262-9275
- Annala 2017** Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, Khalaf D, Seppälä IL, So A, Lo G, Aggarwal R, Small EJ, Nykter M, Gleave ME, Chi KN, Wyatt AW. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Jul;72(1):34-42.
- Annala 2018** Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, Sunderland K, Kollmannsberger C, Eigl BJ, Finch D, Oja CD, Vergidis J, Zulfiqar M, Azad AA, Nykter M, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):444-457.
- Antonarakis 2020** Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(5):594-611
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- AOTMiT AWA 12/2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego. Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.4.2022. 11.04.2022.
Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf
- APCC 2023** Gillessen S, Bossi A, Davis ID, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol.* 2023;83(3):267-293.
- APD Akeega 2023** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowegoz przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2. Kraków 2023
- Armstrong 2020** Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, Parli T, Rosbrook B, van Os S, Beer TM. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol* 2020; 78(3):347-357
- Attard 2023** Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Gillessen S, Cook A, Brawley C, Gilson C, Rush H, Abdel-Aty H, Amos CL, Murphy C, Chowdhury S, Malik Z, Russell JM, Parkar N, Pugh C, Diaz-Montana C, Pezaro C, Grant W, Saxby H, Pedley I, O'Sullivan JM, Birtle A, Gale J, Srihari N, Thomas C, Tanguay J, Wagstaff J, Das P, Gray E, Alzouebi M, Parikh O, Robinson A, Montazeri AH, Wylie J, Zarkar A, Cathomas R, Brown MD, Jain Y, Dearnaley DP, Mason MD, Gilbert D, Langley RE, Millman R, Matheson D, Sydes MR, Brown LC, Parmar MKB, James ND. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol* 2023; 24(5):443-456

- Basch 2013** Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193-9.
- Beer 2014** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5):424-433
- Beer 2017** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Evans CP, Kim CS, Kimura G, Miller K, Saad F, Bjartell AS, Borre M, Mulders P, Tammela TL, Parli T, Sari S, van Os S, Theeuwes A, Tombal B. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAİL Study. *Eur Urol* 2017; 71(2):151-154
- Bowling 2023** Bowling G C, Swargaloganathan P, Heintz C, Madan R A, Eldhose B, Dobi A, Chesnut G T. Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials. *Cancers* 2023; 15(19)
- BPI-SF 2020** Krótki Inwentarz Bólu – formularz wypełniany przez pacjenta. Dostępny on-line: https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0015/212910/Brief_Pain_Inventory_Final.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.10.2023 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Castro 2013** Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013 May 10;31(14):1748-57.
- Castro 2015** Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Ellis S, Frost D, Bancroft E, Cole T, Tischkowitz M, Kennedy MJ, Eason J, Brewer C, Evans DG, Davidson R, Eccles D, Porteous ME, Douglas F, Adlard J, Donaldson A, Antoniou AC, Kote-Jarai Z, Easton DF, Olmos D, Eeles R. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):186-93.
- Castro 2019** Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, Piulats JM, Lorente D, Saez MI, Morales-Barrera R, Gonzalez-Billalabeitia E, Cendón Y, García-Carbonero I, Borrega P, Mendez Vidal MJ, Montesa A, Nombela P, Fernández-Parra E, Gonzalez Del Alba A, Villa-Guzmán JC, Ibáñez K, Rodríguez-Vida A, Magraner-Pardo L, Perez-Valderrama B, Vallespín E, Gallardo E, Vazquez S, Pritchard CC, Lapunzina P, Olmos D. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(6):490-503.
- Cella 1993** Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Wincour P, Brannon J, The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):570-9.

- Cella 2016** Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd M B, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *The Journal of community and supportive oncology* 2016; 14(4):148-154
- Chi 2022** Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Gomes A, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, del Corral A, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *ASCO Genitourinary Cancers Symposium* 2022.
- Chi 2023** Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(18):3339-3351.
- Chi 2023a** Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, Castro E, Roubaud G, Pereira de Santana Gomes AJ, Small EJ, Rathkopf DE, Gurney H, Jung W, Mason GE, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Urtishak K, Corral AD, Francis P, Kim W, Efstathiou E. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023; 34(9):772-782.
- Chi 2023b** Chi K N N, Castro E, Attard G, Smith M R, Sandhu S K, Efstathiou E, Roubaud G, Small E J J, Gomes A J P D S, Rathkopf D, Saad M, Gurney H P, Jung W, Mason G E, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Kim W, Olmos D. LBA85 Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE. *Annals of Oncology* 2023; 34:S1326. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.087>
- Chi 2023c** Chi K. ESMO 2023: MAGNITUDE Three-Year Update and Final Analysis: Niraparib with Abiraterone Acetate plus Prednisone as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Repair Gene Alteration. Dostęp on-line: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147524-esmo-2023-magnitude-three-year-update-and-final-analysis-niraparib-with-abiraterone-acetate-plus-prednisone-as-first-line-therapy-in-patients-with-mcrpc-and-hrr-gene-alteration.html>
- ChPL Akeega 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega z dnia 19 kwietnia 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1722.htm>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Clarke 2022** Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu Oya M, Shore N, Loredó E, Procopio G, de Menezes J, Girotto G, Arslan C, Mehra N, Parnis F, Brown E, Schlürmann E, Jo Jung JY, Sugimoto M, Virizuela JA, Emmenegger U, Navratil J, Buchschacher GL, Poehlein C, Harrington EA, Desai C, Kang J, Saad F. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (9)
- Cleeland 1994** Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Daut 1983** Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983 Oct;17(2):197-210.

- de Bono 2020** de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(22):2091-2102
- De Nunzio 2018** De Nunzio C, Presicce F, Giacinti S. Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline?. *Minerva Urologica e nefrologica*.2018;70(1):22-41.
- Delongchamps 2006** Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Dostępne online pod adresem: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- EAU 2023** Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillissen S, J. Grummet, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse PPM. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
Data ostatniego dostępu: 19.10.2023 r.
- Edwards 2010** Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, Kote-Jarai Z, Meitz J, Falconer A, Osin P, Fisher C, Guy M, Jhavar SG, Hall AL, O'Brien LT, Gehr-Swain BN, Wilkinson RA, Forrest MS, Dearnaley DP, Ardern-Jones AT, Page EC, Easton DF, Eeles RA; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators and BAUS Section of Oncology. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer*. 2010 Sep 7;103(6):918-24.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Akeega (niraparib / abiraterone acetate).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2022 r.
- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134.
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- FDA 2023** Highlights of prescribing information. AKEEGA™ (niraparib and abiraterone acetate) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2023
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216793s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- FDA 2023a** FDA approves niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-niraparib-and-abiraterone-acetate-plus-prednisone-brca-mutated-metastatic-castration>

Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.

- FDA 2023b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Gallagher 2010** Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:2115.
- George 2020** George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovský J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):284-294.
- George 2023** George DJ, Mohamed AF, Tsai JH, Karimi M, Ning N, Jayade S, Botteman M. Understanding what matters to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients when considering treatment options: A US patient preference survey. *Cancer Med*. 2023;12(5):6040-6055.
- Hankey 1999** Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 16;91(12):1017-24.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hussain 2020** Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(24):2345-2357
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- James 2022** James N D, Clarke N W, Cook A, Ali A, Hoyle A P, Attard G, Brawley C D, Chowdhury S, Cross W R, Dearnaley D P, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *International journal of cancer* 2022; 151(3):422-434
- KE Akeega 2023** DECYZIA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 19.4.2023 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "AKEEGA - niraparyb / octan abirateronu".
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158798/dec_158798_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.10.2023 r.
- Khalaf 2019** Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12):1730-1739.

- Khalaf 2019a** Khalaf DJ, Sunderland K, Eigl BJ, Kollmannsberger CK, Ivanov N, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfikar M, Gleave ME, Chi KN. Health-related Quality of Life for Abiraterone Plus Prednisone Versus Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from a Phase II Randomized Trial. *Eur Urol* 2019; 75(6):940-947
- Kim 2017** Kim CS, Choi YD, Lee SE, Lee HM, Ueda T, Yonese J, Fukagai T, Chiong E, Lau W, Abhyankar S, et al. Post hoc analyses of East Asian patients from the randomized placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naive, metastatic castration-resistant prostate cancer. *Medicine (United States)* 2017; 96(27)
- Krzemieniecki 2022** Krzemieniecki K, Krzekowski M. 2. Rak gruczolę krokowego. W: *Interna Szczeklika*. P. Gajewski. *Medycyna Praktyczna*. 2022.
- Leongamornlert 2012** Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, Goh C, Govindasami K, Guy M, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Easton D; UKGPCS Collaborators; Goldgar D, Eeles R, Kote-Jarai Z. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1697-701.
- Leppert 2010** Leppert W, Majkovicz M. Polish Brief Pain Inventory for pain assessment and monitoring of pain treatment in patients with cancer. *J Palliat Med*. 2010;13(6):663-8.
- Li 2022** Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, Nielsen HR, Lee A, Yang X, McGuffog L, Parsons MT, Andrulis IL, Arnold N, Belotti M, Borg Å, Buecher B, Buys SS, Caputo SM, Chung WK, Colas C, Colonna SV, Cook J, Daly MB, de la Hoya M, de Pauw A, Delhomelle H, Eason J, Engel C, Evans DG, Faust U, Fehm TN, Fostira F, Fountzilias G, Frone M, Garcia-Barberan V, Garre P, Gauthier-Villars M, Gehrig A, Glendon G, Goldgar DE, Golmard L, Greene MH, Hahnen E, Hamann U, Hanson H, Hassan T, Hentschel J, Horvath J, Izatt L, Janavicius R, Jiao Y, John EM, Karlan BY, Kim SW, Konstantopoulou I, Kwong A, Laugé A, Lee JW, Lesueur F, Mebirouk N, Meindl A, Mouret-Fourme E, Musgrave H, Ngeow Yuen Yie J, Niederacher D, Park SK, Pedersen IS, Ramser J, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Reichl F, Ritter J, Rump A, Santamariña M, Saule C, Schmidt G, Schmutzler RK, Senter L, Shariff S, Singer CF, Southey MC, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Tan Y, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Tischkowitz M, Toland AE, Torres D, Vega A, Wagner SA, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weber BHF, Yannoukakos D, Spurdle AB, Easton DF, Chenevix-Trench G, Ottini L, Antoniou AC. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol*. 2022 May 10;40(14):1529-1541.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Loriot 2015** Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):509-521
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Mitra 2008** Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, Bancroft E, Doherty R, Kote-Jarai Z, Peock S, Easton D; IMPACT and EMBRACE Collaborators; Eeles R. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):502-7.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Morris 2015** Morris M J, Molina A, Small E J, de Bono J S, Logothetis C J, Fizazi K, de Souza P, Kantoff P W, Higano C S, Li J, Kheoh T, Larson S M, Matheny S L, Naini V, Burzykowski T, Griffin T W, Scher H I, Ryan C J. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in

- metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *J Clin Oncol* 2015; 33(12):1356-63
- Moul 2012** Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Invest.* 2012;30(1):1-12.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 30/08/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- Na 2017** Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, Ewing CM, Zhang L, Novakovic K, Petkewicz J, Gulukota K, Helseth DL Jr, Quinn M, Humphries E, Wiley KE, Isaacs SD, Wu Y, Liu X, Zhang N, Wang CH, Khandekar J, Hulick PJ, Shevrin DH, Cooney KA, Shen Z, Partin AW, Carter HB, Carducci MA, Eisenberger MA, Denmeade SR, McGuire M, Walsh PC, Helfand BT, Brendler CB, Ding Q, Xu J, Isaacs WB. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol.* 2017 May;71(5):740-747.
- Narod 2008** Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, Cummings S, Olopade O, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Wagner T, Warner E, Foulkes WD, Saal H, Weitzel J, Tulman A, Poll A, Nam R, Sun P; Hereditary Breast Cancer Study Group; Danquah J, Domchek S, Tung N, Ainsworth P, Horsman D, Kim-Sing C, Maugard C, Eisen A, Daly M, McKinnon W, Wood M, Isaacs C, Gilchrist D, Karlan B, Nedelcu R, Meschino W, Garber J, Pasini B, Manoukian S, Bellati C. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 2008 Jul 22;99(2):371-4.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- NPC 2013** National Palliative Care. Research Center 2013. Measurement and Evaluation Tools. Pain and Symptom Management.
Dostępne online pod adresem: <http://www.npcrc.org/content/25/Measurement-and-Evaluation-Tools.aspx>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Nyberg 2020** Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):24-35.
- Nyberg 2022** Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022; 126:1067.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 28 November - 01 December 2022.

- Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- PRAC 2023a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 20-23 February 2023.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-20-23-february-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- PRAC 2023b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 27-30 March 2023.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-27-30-march-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- PRAC 2023c** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 28-31 August 2023
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Pu 2022** Pu YS, Ahn H, Han W, Huang SP, Wu HC, Ma L, Yamada S, Suga K, Xie LP. Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Asian Multiregional, Randomized Study. *Adv Ther* 2022; 39(6):2641-2656
- Rathkopf 2014** Rathkopf D E, Smith M R, de Bono J S, Logothetis C J, Shore N D, de Souza P, Fizazi K, Mulders P F, Mainwaring P, Hainsworth J D, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European urology* 2014; 66(5):815-825
- Rathkopf 2018** Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, de Bono JS, Tombal B, Parli T, Bhattacharya S, Phung D, Krivosihik A, Scher HI, Morris MJ. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5):694-701
- Ratta 2020** Ratta R, Guida A, Scotté F, Neuzillet Y, Teillet AB, Lebret T, Beuzeboc P. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(4):549-560
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Ryan 2013** Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, Molina A, Logothetis C J, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats J M, Ng S, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England journal of medicine* 2013; 368(2):138-148
- Ryan 2015** Ryan C J, Smith M R, Fizazi K, Saad F, Mulders P F, Sternberg C N, Miller K, Logothetis C J, Shore N D, Small E J, Carles J, Flaig T W, Taplin M E, Higano C S, de Souza P, de Bono J S, Griffin T W, De Porre P, Yu M K, Park Y C, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf D E. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2):152-60

- Scott 2021** Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, Kanesvaran R, El Metnawy W. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget*. 2021;12(16):1600-1614.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Smith 2015** Smith M R, Rathkopf D E, Mulders P F, Carles J, Van Poppel H, Li J, Kheoh T, Griffin T W, Molina A, Ryan C J. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Journal of urology* 2015; 194(5):1277-1284
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Teply 2019** Teply B A, Qiu F, Antonarakis E S, Carducci M A, Denmeade S R. Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. *Prostate* 2019; 79(8):929-933
- Ternov 2019** Kvorning Ternov K, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp CM, Bisbjerg R, Palapattu G, Østergren PB. Fatigue, quality of life and metabolic changes in men treated with first-line enzalutamide versus abiraterone plus prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer (HEAT): a randomised trial protocol. *BMJ Open* 2019; 9(9):e030218
- Ternov 2022** Ternov KK, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, Bisbjerg R, Faber J, Klausen TW, Palapattu G, Østergren PB. Fatigue, health-related quality-of-life and metabolic changes in men treated with enzalutamide or abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised clinical trial (HEAT). *Eur J Cancer* 2022; 171:75-84.
- Teyssonneau 2021** Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, Soubeyran I, Sevenet N, Roubaud G. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):51.
- Thiery-Vuillemin 2022** Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, Roubaud G, Procopio G, Shore N, Fizazi K, Dos Anjos G, Gravis G, Joung JY, Matsubara N, Castellano D, Degboe A, Gresty C, Kang J, Allen A, Poehlein C, Saad F. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PRO-found): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(3):393-405
- Thurin 2022** Thurin NH, Rouyer M, Jové J, Gross-Goupil M, Haaser T, Rébillard X, Soulié M, de Pouvourville G, Capone C, Bazil ML, Messaoudi F, Lamarque S, Bignon E, Droz-Perroteau C, Moore N, Blin P. Abiraterone acetate versus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: a cohort study within the French nationwide claims database. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Sep;15(9):1139-1145.

- Tryggvadóttir 2007** Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jun 20;99(12):929-35.
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2023 r.
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:79
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Yanagisawa 2023** Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Kimura T, Shariat S F. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol* 2023; 33(3):219-229
- Ye 2017** Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, Alexeev B, Tian Y, Qiu M, Li H, Zhou T, De Porre P, Yu M, Naini V, Liang H, Wu Z, Sun Y. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian Journal of Urology* 2017; 4(2):75-85